

LE TEST D'IMMOBILISATION DU TRÉPONÈME

dans le dépistage
des syphilis latentes
et des réactions faussement positives
aux antigènes cardiolipidiques

Travail du Laboratoire d'Hygiène (Professeur R. SOHIER)
et de la Clinique Dermato-Vénérologique (Professeur J. GATÉ)
de la Faculté de Médecine de Lyon
avec la collaboration du Laboratoire de l'Hôpital Des Genettes
(Docteur BÉNAZET)

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 23 Décembre 1953

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Marcel ROLLAND

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Diplômé de Sérologie

Né le 12 Août 1927, à MAUBEC (Isère)



LYON

BOSC Frères

Imprimeurs-Editeurs

42, quai Gailleton, 42

1953

LE TEST D'IMMOBILISATION DU TREPONEME
DANS LE DEPISTAGE DES SYPHILIS LATENTES
ET DES REACTIONS FAUSSEMENT POSITIVES
AUX ANTIGENES CARDIOLIPIDIQUES

LE TEST D'IMMOBILISATION DU TRÉPONÈME

dans le dépistage
des syphilis latentes
et des réactions faussement positives
aux antigènes cardiolipidiques

Travail du Laboratoire d'Hygiène (Professeur R. SOHIER)
et de la Clinique Dermato-Vénéréologique (Professeur J. GATÉ)
de la Faculté de Médecine de Lyon
avec la collaboration du Laboratoire de l'Hôpital Des Genettes
(Docteur BÉNAZET)

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 23 Décembre 1953

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Marcel ROLLAND

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Diplômé de Sérologie

Né le 12 Août 1927, à MAUBEC (Isère)



LYON

BOSC Frères

Imprimeurs-Editeurs

42, quai Gailleton, 42

1953

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire
Doyen,
Assesseur,

M. J. LÉPINE.
M. HERMANN.
M. GATE.

PROFESSEURS HONORAIRES

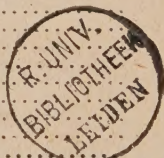
MM. NICOLAS, VILLARD, COLLET, CLUZET, BERARD, GUIART,
PIERY, CADE, PATEL, FAVRE, LEPINE, SAVY, TRILLAT, LERICHE, MOURIQUAND

PROFESSEURS

Clinique médicale A
Clinique médicale B
Clinique chirurgicale A
Clinique chirurgicale B
Clinique médicale infantile et hygiène du 1^{er} âge
Clinique ophtalmologique
Clinique d'oto-rhino-laryngologie
Clinique urologique
Clinique et prophylaxie de la tuberculose
Clinique dermatologique et syphiligraphique
Clinique neuro-psychiatrique et Hygiène mentale
Clinique des maladies infectieuses et bactériologie
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie
Clinique gynécologique
Clinique obstétricale
Clinique stomatologique
Histologie
Pharmacie et Pharmacologie
Botanique et Cryptogamie
Physiologie
Anatomie pathologique
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie

Médecine du travail
Parasitologie et Pathologie exotique
Thérapeutique chirurgicale et Chirurgie opératoire
Chimie organique et Toxicologie
Pathologie générale et expérimentale
Hydrologie thérapeutique et Climatologie
Anatomie
Pathologie interne
Chimie biologique et médicale
Pathologie chirurgicale
Biologie médicale
Pharmacie galénique
Médecine légale et Déontologie
Thérapeutique
Hygiène
Propédeutique chirurgicale

MM. FROMENT.
P. RAVAUT
SANTY.
WERTHEIMER.
BERNHEIM.
BONNET.
REBATTU.
CIBERT.
DUFOURT.
GATE.
DECHAUME.
SEDALLIAN.
GUILLEMINET.
POLLOSSON.
PIGEAUD.
DUCLOS.
NOEL
LEULIER.
NETIEN.
HERMANN.
MARTIN J.-F.
PONTIUS.
(détaché à Beyrouth)
MAZEL.
GARIN.
ROCHET.
CHAMBON.
JOSSEBRAND
DELORE.
GABRIELLE.
CROIZAT.
ENSELME.
MALLET-GUY.
JOURDAN.
REVOL.
BOURRET.
LEVRAT.
SOHIER.
BERTRAND.



PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Obstétrique..... M. BANSSILLON.

Pharmacie et Pharmacologie DREYON.

Chimie organique et Toxicologie BADINAND

MAITRES DE CONFERENCES — AGREGES

Physique biologique BERGER.
Parasitologie COUDERT.
Physiologie CHATONNET.
Physiologie CIER.

Parasitologie ROMAN.
Histologie TUSQUES
Chimie biologique R. CREYSEL.
Bactériologie BERTOYE.

AGREGES EN EXERCICE

MM.
Pathologie médicale BRUN.
Pathologie médicale M. GIRARD.
Pathologie médicale P. GIRARD.
Pathologie médicale JEUNE.
Pathologie médicale VACHON.
Pathologie médicale GALY.
Pathologie médicale GONIN.
Pathologie chirurgicale BERARD.
Pathologie chirurgicale DARGENT.
Pathologie chirurgicale DESJACQUES.
Pathologie chirurgicale LABRY.
Pathologie chirurgicale MANSUY.
Pathologie chirurgicale TRILLAT.
Pathologie chirurgicale GUILLET.
Obstétrique BROCHIER.

MM.
Obstétrique MAGNIN.
Obstétrique MATHIEU.
Anatomie pathologique GUICHARD
Orthopédie MARION.
Anatomie LATARJET
Neuro-chirurgie LECUIRE.
Oto-rhino-laryngologie MAYOUX.
Ophtalmologie PAUFFIQUE.
Urologie PERRIN.
Dermato-syphiligraphie THIERS.
Médecine légale et Médecine du Travail ROCHE.

CHARGES DES FONCTIONS D'AGREGE

Hygiène BENAZET.

EXAMINATEURS DE LA THESE

Président : M. SOHIER ; Assesseurs : MM. GATÉ,
GONIN et BÉNAZET.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

Les mots ne pourront jamais être assez forts pour exprimer l'affection que je lui porte et la reconnaissance que je lui dois.

A MA FEMME

A MA SŒUR ET A MON BEAU-FRERE

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR SOHIER

Professeur d'Hygiène

Professeur Agrégé du Val-de-Grâce

Pendant près de trois années passées à ses côtés, tant au Laboratoire d'hygiène, où il a bien voulu nous accueillir, qu'à l'hôpital, nous avons pu admirer l'étendue de ses connaissances dans tous les domaines et son activité scientifique inlassable.

Nous voudrions qu'il trouve ici l'expression de notre gratitude et de notre attachement et qu'il soit assuré que nous ne le quittons qu'à regret.

A NOS JUGES :

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. GATE

Professeur de Clinique Dermato-Syphiligraphique
Correspondant national de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur

Il nous a fait le grand honneur d'accepter de juger cette thèse, fruit des recherches poursuivies sous sa direction éclairée.

Qu'il nous soit permis de lui exprimer ici notre très respectueuse admiration et notre gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GONIN

Nous le remercions d'avoir accepté de faire partie de notre jury.

MONSIEUR LE DOCTEUR BENAZET

Chargé de fonctions d'Agrégé

Depuis deux ans, il nous a réservé le meilleur accueil dans son laboratoire où il nous a donné, avec la plus grande simplicité, l'exemple d'un travail poursuivi sans relâche et le goût de la perfection technique.

Qu'il soit assuré de nos sentiments respectueux et reconnaissants.

A MONSIEUR LE DOCTEUR COUTURE

Docteur ès-sciences

Nous lui sommes reconnaissant
de son accueil toujours souriant
et de ses conseils éclairés qu'il ne
nous a jamais refusés.

A MONSIEUR LE MÉDECIN-COLONEL CAMELIN

Professeur Agrégé du Val-de-Grâce

En témoignage de notre profond
respect.

A MONSIEUR LE MÉDECIN-COMMANDANT OLIVIER

Spécialiste des Hôpitaux Militaires

En remerciement des conseils
qu'il nous a prodigués avec une
bonne grâce jamais démentie.

A MONSIEUR LE PHARMACIEN-CAPITAINE CIER

En témoignage de notre gratitude
pour tout ce qu'il a fait pour nous
à maintes reprises.

A MONSIEUR LE DOCTEUR THIVOLET

Interne des Hôpitaux

Il nous a accueilli au laboratoire en camarade et a bien voulu nous associer à ses recherches

Nous avons pu apprécier ses hautes connaissances et son travail assidu, et sommes heureux de pouvoir le remercier ici pour sa large contribution à cette étude.

A MADEMOISELLE GAILLARD ET MADAME DAUDET

En remerciement pour leur précieuse collaboration technique.

AUX COLLABORATRICES ET COLLABORATEURS
DU LABORATOIRE D'HYGIÈNE

A MESDEMOISELLES LES SECRÉTAIRE ET LABORANTINES
DU LABORATOIRE DE L'HÔPITAL DES GENETTES

A MESDEMOISELLES LES INFIRMIÈRES
ET MESSIEURS LES INTERNES DU SERVICE DES CONTAGIEUX

A NOS MAÎTRES DE LA FACULTÉ DES SCIENCES :

MONSIEUR LE PROFESSEUR D. CORDIER

Professeur de Physiologie Générale

Sa vaste culture, l'esprit de synthèse avec lequel il aborde les problèmes biologiques apparemment les plus complexes ont beaucoup influencé notre formation scientifique.

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre admiration, de notre reconnaissance et de notre dévouement.

MADAME LE DOCTEUR P. CHAIX

Maître de Conférences de Physiologie

MONSIEUR LE PROFESSEUR MEUNIER

Professeur de Chimie Biologique

MONSIEUR LE PROFESSEUR MENTZER

Maître de Conférences de Chimie Biologique

MONSIEUR LE PROFESSEUR LONGCHAMBON

Professeur de Minéralogie

Leurs enseignements nous ont été précieux et nous tenons à les remercier ici pour la constante bienveillance de leur accueil.

A MONSIEUR LE MÉDECIN-GÉNÉRAL CHAVIALLE

A NOS MAÎTRES DE LA FACULTÉ, DES HÔPITAUX CIVILS
ET DE L'HÔPITAL MILITAIRE DES GENETTES

A TOUS MES CAMARADES

LE TEST D'IMMOBILISATION DU TREPONEME DANS LE DÉPISTAGE DES SYPHILIS LATENTES ET DES REACTIONS FAUSSEMENT POSITIVES AUX ANTIGENES CARDIOLIPIDIQUES

INTRODUCTION

Depuis quelques années, le nombre sans cesse croissant d'examens médicaux pratiqués à diverses occasions et la multiplication des investigations de laboratoire dus en grande partie à l'essor de la médecine sociale et préventive ont conduit, dans le domaine du séro-diagnostic de la syphilis, au développement d'un certain nombre de problèmes qui, bien qu'existant auparavant, ne se posaient cependant pas avec la même intensité.

C'est ainsi que, dans des circonstances variées (examens de dépistage parmi le personnel d'usines ou d'administrations, sérologies prénuptiales, prénatales, chez les donneurs de sang, visites d'incorporation dans l'armée, bilan de malades en hôpital...) il arrive que le médecin se trouve en face de la découverte fortuite d'une ou de plusieurs réactions sérologiques aux antigènes cardiolipidiques (1) positives sans qu'aucun signe clinique actuel ou ancien, aucune notion de contagé antérieur, aucun antécédent thérapeutique ne permette d'orienter particulièrement le diagnostic du côté d'une affection syphilitique.

(1) Nous grouperons sous ce terme toutes les réactions (dites de fixation de complément ou de floculation) utilisant des antigènes constitués essentiellement par des lipides extraits des tissus animaux, depuis les moins purifiés (type antigène Bordet-Ruellens) jusqu'à ceux, très purs, obtenus par mélange du cardiolipide de Pangborn, additionné de lécitine et de cholestérol.

Il est bien évident que si une prise de position est relativement aisée dans quelques cas, il en est d'autres où la prudence est de règle et certains pour lesquels l'insuffisance des renseignements fournis par le laboratoire et la clinique interdit toute affirmation de quelque nature qu'elle soit.

L'abondance de la littérature concernant les réactions faussement positives et mettant en garde contre les résultats obtenus avec les méthodes sérologiques utilisant les antigènes cardiolipidiques fait parfois hésiter le praticien devant un « problème » qui n'aurait peut-être été autrefois qu'un diagnostic ; et le fait que de nombreux pays ont eu à envoyer des combattants dans des régions tropicales ou sub-tropicales où les maladies génératrices de fausses réactions biologiques ne doivent pas faire oublier la fréquence des infections tréponémiques est une raison de plus incitant à multiplier les recherches en vue d'éclaircir les cas litigieux.

Plusieurs solutions ont été proposées dans ce but et nous étudierons successivement :

— Les moyens mis en œuvre par la sérologie classique pour éliminer les réactions faussement positives.

— Les méthodes nouvelles du diagnostic de la syphilis, à caractère spécifique.

CHAPITRE PREMIER

LA RECHERCHE DE LA SPÉCIFICITÉ DANS LA SÉROLOGIE DE LA SYPHILIS

I. — Les moyens mis en œuvre par la sérologie classique pour éliminer les réactions faussement positives.

Dès que l'on commença à utiliser de façon courante les réactions sérologiques de la syphilis, on se trouva rapidement en présence de réponses positives chez des sujets manifestement non atteints de cette affection.

Après que MARIE et LEVADITI eurent constaté que les extraits aqueux de foie normal pouvaient remplacer et ce, avec des résultats identiques, l'« antigène » de WASSERMANN, NEISSER et BRÜCK préparé à partir du foie de nouveau-né syphilitique, puis que MARIE et YAMANOUCHI eurent montré que des extraits alcooliques de foie normal pouvaient également jouer le rôle d'antigène prouvant ainsi la nature lipidique de la fraction active et sa différence avec les antigènes microbiens véritables de nature protéique, on commença à douter du fondement et du caractère spécifique de la réaction, nommée plus tard par A. SICARD « réaction de « BORDET-WASSERMANN » qui pourtant, dès l'année de sa découverte, avait donné des résultats prometteurs.

Quelques années plus tard, les réactions de floculation firent leur apparition avec les techniques de MEINICKE, de SACHS-GEORGI et de VERNES.

On arriva peu à peu à la conception de réactions dites para-spécifiques, dont on supposait le déterminisme de

nature physico-chimique, mettant en jeu d'une part des substances appelées improprement antigènes, puisque servant à désigner des extraits alcooliques de nature lipodique provenant de différents organes donc non spécifiques et incapables d'engendrer *in vivo* la production d'anticorps correspondants, et d'autre part d'anticorps de dénomination impropre eux aussi puisque non mis en évidence par un antigène spécifique, non immunisants et que pour cette raison on appela « réagines syphilitiques », terme qui avait du moins l'avantage d'éviter toute hypothèse qu'on aurait pu juger trop hardie.

Cependant, les bons résultats du début se maintinrent, et, malgré les critiques, la valeur pratique de ces réactions fut confirmée et leur emploi se généralisa rapidement. Des perfectionnements de divers ordres virent bientôt le jour : purification des antigènes par NOGUCHI (1911), réaction de CALMETTE-MASSOL (1911), tentatives d'identification chimique des antigènes, réactions quantitatives, accroissement de la sensibilité (KAHN par le cholestérol, MEINICKE avec le baume de Tolu).

Par la suite, on s'aperçut que cette conception de réaction para-spécifique à base physico-chimique laissait persister quelques obscurités. EAGLE tout d'abord, fit remarquer qu'« il est difficile de concevoir qu'un simple état physique puisse se prêter à des mesures quantitatives par le jeu des dilutions successives » alors qu'il s'agit précisément là d'une des propriétés fondamentales des anticorps vrais. De plus, les récents travaux de D'ALESSANDRO et son école tendent à prouver qu'il existe une ressemblance sinon une identité entre une fraction chimique de tréponèmes et les « antigènes lipodiques ». Les théories modernes amènent à penser que ces antigènes tissulaires auxquels on déniait il y a quelques années toute valeur spécifique sont en fait des haptènes que le simple couplage avec une protéine déterminée — qui semble être, pour EAGLE, la globuline servant de support à la réagine — transformerait en antigène vrai. La principale critique

que l'on opposait aux réactions à antigènes lipoidiques : leur empirisme, se trouvera alors sans fondement le jour où une telle hypothèse sera confirmée et admise.

Quoiqu'il en soit, la recherche par la plupart des sérologistes d'une sensibilité plus élevée n'alla pas sans une diminution de la spécificité, que la purification des antigènes ne parvint pas à contrebalancer complètement. D'autre part, les résultats « faussement positifs » très tôt constatés soit au cours d'affections diverses, soit sans cause apparente, augmentèrent en nombre avec l'emploi sans cesse accru des réactions.

De là, l'origine d'un certain nombre de techniques destinées à éliminer dans la mesure du possible ces « fausses réactions ».

Nous pouvons ainsi considérer :

-- Les méthodes anciennes agissant sur les éléments de la réaction ou intervenant sur les conditions de sa réalisation :

— chauffage du sérum à 60° C. éliminant une partie des réactions non-spécifiques ;

— purification plus poussée des antigènes empiriques ;

utilisation conjointe d'un antigène de diagnostic de sensibilité moyenne et d'un antigène de dépistage plus sensible et par là plus sujet à erreurs, dans la même réaction (DEMANCHE) ou en deux temps (réactions présomptive et diagnostique de KAHN ou de KLINE) ;

antigènes de vérification de HECHT, réagissant uniquement avec les sérums faussement positifs (extraits de macérations d'organes, notamment de placenta et d'utérus gravide totalement délipidés et inactifs vis-à-vis des réagines syphilitiques) ;

— codification rigoureuse de la technique permettant des résultats concordants entre les différents laboratoires, en particulier, par la méthode utilisant le titrage du complément en unités donnant 50 % d'hémolyse, et l'appré-

ciation du taux des anticorps, par le nombre d'unités dites 50 % fixées ;

— tests de vérification de KAHN (1943) : dispersion par le sel (disparition des floculats dans les réactions faussement positives par addition dans les tubes, après la réaction, d'eau salée à 5 %) ; différenciation par la température (réalisation de la réaction à $+37^{\circ}$, à la température du laboratoire et à $+1^{\circ}$ montrant la disparition des réactions faussement positives à $+37^{\circ}$ et des réactions positives vraies à $+1^{\circ}$) ; technique quantitative triple (réactions effectuées en eau distillée, en solution physiologique à 9 pour 1.000 et en eau salée à 2,5 % permettant de considérer comme réactions positives vraies celles dont la positivité maximum se manifeste en eau salée et comme fausses réactions celles qui ont un titre plus élevé en eau distillée) ⁽¹⁾.

— Mais surtout, deux découvertes réalisées dans la dernière décade présentent un intérêt majeur : ce sont d'une part l'isolement par Mary PANGBORN (1941) de la cardiolipine, d'utilisation maintenant courante et dont l'emploi devrait être exclusif et d'autre par la mise au point par NEURATH et VOLKIN en 1947 du « test d'inhibition des euglobulines ».

— *La cardiolipine* : En 1941, Miss PANGBORN eut l'idée d'étudier de façon systématique l'haptène de Wassermann préparé à partir d'un extrait alcoolique de poudre de myocarde de bœuf. Elle montra que l'activité sérologique ne dépend pas d'une seule substance, mais de deux dont elle identifia l'une à la lecithine, l'autre étant un phospholipide de nature complexe auquel, après l'avoir isolé, elle donna le nom de cardiolipine. En 1947, elle en établit la

(1) En 1946, KAHN a également proposé l'emploi de sa « réaction de zone optimale », complétée par des déterminations quantitatives : elle a pour but l'étude de la courbe de réactivité des sérums pour les réactions de floculation. Cet auteur pense que chaque sujet normal possède une courbe caractéristique que les perturbations humorales provoquées par l'infection syphilitique décaleraient ou modifieraient et dont l'examen permettrait de tirer des enseignements sur les réactions positives vraies et les réactions faussement négatives ou positives.

composition -- qui fut confirmée en France par M. FAURE -- et émit une hypothèse de structure chimique. A l'heure actuelle, la formule exacte n'est toujours pas connue de façon certaine, mais il est vraisemblable qu'il existe deux cardiolipines différentes et d'activité identique, donc, dont le mélange en proportions non définies présente des propriétés constantes. Cette substance n'est pas spécifique au sens immunologique du mot de par sa nature même, mais elle n'en représente pas moins l'élément de base des meilleurs antigènes actuels, du fait de sa grande pureté et de la réglementation minutieuse dont sa préparation fait l'objet. En la couplant avec de la lecithine du jaune d'œuf qui l'active et du cholestérol qui augmente la sensibilité du complexe ainsi formé, par des phénomènes d'adsorption de surface, on arrive aux antigènes modernes « de synthèse » dont on peut faire varier la sensibilité et que l'on peut orienter plus spécialement en vue des réactions d'hémolyse ou de floculation par un dosage différent des trois constituants.

La plupart des réactions utilisent maintenant les antigènes cardiolipidiques ; elles y ont notablement gagné en sensibilité, en spécificité et en constance des résultats fournis. Ch. REIN, notamment, a insisté sur la diminution du nombre des réactions faussement positives constatées au cours du paludisme.

— *Le test d'inhibition des euglobulines* : NEURATH et VOLKIN ont constaté que dans la majorité des sérums humains existe une substance inhibitrice qui exerce un pouvoir empêchant sur l'activité sérologique des « fausses réagines » responsables des résultats positifs chez les sujets non syphilitiques mais non sur les véritables réagines.

NEURATH localisa cette substance inhibitrice dans la fraction IV—1 des protéines sériques de Cohn, surtout riches en globulines α , et VOLKIN estima que son activité est liée aux lecithines du sérum, également contenues dans cette fraction. Ils arrivèrent à la conception de l'existence de « fausses réactions de type biologique » lors-

que cette substance est déficiente, soit qu'elle existe en quantité insuffisante, soit qu'elle se trouve en face d'une trop grande quantité de fausses réagines.

Le traitement des sérums par Cl H à basse température selon des modalités bien précisées par NEURATH entraîne la précipitation d'une partie des euglobulines sériques qui possède environ 50 % de l'activité des sérums syphilitiques alors que le facteur inhibiteur reste en solution. L'addition de fraction IV—1 de Cohn (inhibiteur) à ce précipité remis en suspension ne change en rien la positivité.

Au contraire, dans les fausses réactions biologiques, le précipité d'euglobulines, donc de fausses réagines, n'est plus freiné par le facteur inhibiteur et sa positivité dépasse largement 50 % de la positivité initiale du sérum. L'addition de fraction IV—1 de Cohn provoque une diminution de cette positivité.

En étudiant, par une méthode quantitative, le sérum seul, le précipité d'euglobulines et le précipité d'euglobulines additionné d'inhibiteur, on peut savoir, par la positivité obtenue avec ces trois réactifs, si l'on se trouve en présence d'une réaction faussement positive ou d'un sérum de sujet syphilitique.

Ce test est encore peu pratiqué en France, mais les premiers résultats obtenus par MERKLEN et BERTHAUX sont encourageants et dans l'ensemble en assez bonne concordance avec ceux du test de Nelson. Aux U.S.A., des études portant sur des sérums de sujets non syphilitiques, notamment des paludéens présentant des réactions sérologiques positives, ont permis de reconnaître dans 95 % des cas qu'il s'agissait de réactions positives à tort. Par contre, on a observé une discordance avec la clinique dans 20 % des cas chez des syphilitiques certains.

La méthode présente donc un intérêt incontestable, mais il est évident qu'elle nécessite encore quelques perfectionnements et surtout une importante simplification pour pouvoir entrer dans la pratique courante.

II. — Les nouvelles réactions mises en œuvre.

Cependant, quels qu'aient pu être les progrès réalisés dans la fabrication des antigènes, les améliorations techniques, il ne s'agit là que de méthodes palliatives, et l'on est obligé de convenir que les réactions actuelles avec les antigènes cardiolipidiques n'ont pas atteint une qualité telle qu'on puisse avoir en eux une confiance absolue et, pour reprendre les termes de R. DEMANCHE, que l'on puisse « poser la double équation : sérologie négative = absence de syphilis ; sérologie positive = syphilis certaine ». Elles donnent certes des renseignements précieux, que le médecin peut interpréter dans bon nombre de cas, mais elles n'en laissent pas moins subsister un certain nombre d'obscurités dues tant à un manque de sensibilité (réactions négatives chez des sujets certainement atteints de syphilis) qu'à un défaut de spécificité (réactions positives chez des sujets sûrement non atteints d'affections tréponémiques). Le nombre imposant de réactions proposées est d'ailleurs suffisamment évocateur des imperfections de la méthode.

Il était donc naturel, que les recherches s'orientent du côté d'épreuves qui, quittant cette base empirique, visent à mettre en évidence dans les sérums syphilitiques étudiés autre chose que les réagines auxquelles on ne peut accorder le nom, comme dans les autres maladies infectieuses d'anticorps spécifiques antimicrobiens.

Il faut bien reconnaître que dès la découverte de l'agent pathogène de la syphilis, de nombreux auteurs, notamment HOFMANN, PROWAZECK, TOURAINE, JEANSELME, EBERSON, plus ou moins guidés par les travaux de WIDAL et de GRUBLER sur la séro-agglutination bactérienne, avaient déjà noté la présence dans le sang des malades infectés, d'anticorps agglutinants, opsonisants, immobilisants ou tréponémicides ; mais l'impossibilité de culture et la difficulté du maintien en survie prolongée du tréponème pâle avaient entravé le développement et l'utilisation pratique de ces constatations.

Actuellement, la biologie du tréponème est mieux connue, on peut disposer plus facilement de sources abondantes de ce micro-organisme, le milieu de R.-A. Nelson permet des survies relativement longues, on a une notion plus sûre des parentés antigéniques entre le tréponème de Schaudinn et les souches cultivables genre Reiter ; de là, un certain nombre de réactions à caractère spécifique proposées depuis quelques années.

PUCCINELLI distingue deux catégories fondamentales de méthodes :

- celles utilisant des anticorps diagnostiques, ayant besoin de systèmes révélateurs (fixation du complément ou floculation) pour être mis en évidence et dont font partie les réactions sérologiques aux antigènes cardiolipidiques;

- celles montrant la présence d'immuns-anticorps, anticorps dont l'activité se manifeste par une action évidente et visible sur le tréponème (agglutinines, immobilismes, opsonines).

L'étude de l'anticorps diagnostique a conduit, depuis quelques années, à des résultats intéressants. Nous avons déjà vu les progrès qui avaient été réalisés en matière de sérologie appelée maintenant classique ; une nouvelle voie de recherche s'est ouverte sous l'impulsion notamment de l'école italienne : il s'agit de l'étude des anticorps sériques révélés par les antigènes tréponémiques dont nous verrons par la suite la technique et les premiers résultats.

Les recherches sur les immuns-anticorps ont conduit à trois réactions dont une au moins a déjà acquis en France une importance particulière. Nous voulons parler :

- de la réaction d'agglutination ;
 - de la réaction d'adhérence-disparition,
- dont nous étudierons ultérieurement le principe ;
- du test d'immobilisation du Tréponème.

— *Le Test d'Immobilisation des Tréponèmes (T.I.T.)* (1).

Cette épreuve est suffisamment connue maintenant pour que nous n'ayions pas à insister sur la partie technique de sa réalisation. Nous en étudierons rapidement l'histoire et le principe.

En 1912, TOURAINE avait déjà noté l'immobilisation du T.P. (1) sous l'influence des sérums de sujets syphilitiques et le caractère thermostable de l'anticorps actif.

Mais en fait, deux découvertes ont présidé à la naissance de la réaction : celle du phénomène de séro-protection par T.-B. TURNER qui a montré, en 1931, que l'injection au lapin d'un mélange de sérum humain normal, de complément et de T.P. souche Nichols pathogène produit un chancre d'inoculation typique alors qu'avec du sérum de sujet syphilitique il ne se produit rien ; puis la réalisation par R.-A. NELSON en 1948 d'un milieu permettant la survie du T.P. en anaérobiose pendant plusieurs jours dans de bonnes conditions.

On avait ainsi la conviction que dans le sérum des sujets syphilitiques existait un anticorps qui, en présence d'alexine, inhibait la virulence du tréponème. C'est ce qui incita R.-A. NELSON et M.-M. MAYER à essayer de répéter *in vitro* les expériences de TURNER et à constater en 1949 l'immobilisation de ce spirochète. Le phénomène d'immobilisation est distinct de la perte du pouvoir virulent : celle-ci se produit en effet en six heures alors que celui-là nécessite dix-huit heures et semble être un stade ultérieur, précédant encore un phénomène de lyse constaté avec les sérums très positifs.

Le T.I.T. revient donc à mettre en évidence dans les sérums syphilitiques un anticorps immobilisant — que l'on sait maintenant appartenir aux gamma-globulines — par son action tréponémicide en présence de complément.

(1) Lire désormais T.I.T. pour Test d'Immobilisation du Tréponème et T.P. pour Tréponema Pallidum.

Après avoir recherché quelles étaient les meilleures proportions des différents constituants intervenant dans la réaction et mis au point les modalités de la technique, NELSON et MAYER expérimentèrent leur réaction sur un certain nombre de sérums, et ce avec des résultats très satisfaisants, qui furent confirmés la même année par H. MAGNUSON et F. THOMPSON, puis en France par P. DUREL et A. SAUSSE ; C. LEVADITI, A. VAISMAN et A. HAMELIN.

Dès le début de 1951, J. THIVOLET, sous la direction du Professeur R. SOHIER, mit en œuvre le T.I.T. au laboratoire d'Hygiène de la Faculté de Médecine de Lyon et les premiers résultats obtenus permirent de constater la haute valeur de la méthode tant du point de vue sensibilité que spécificité. Nous avons, à partir du mois d'octobre 1951, participé à tous les travaux du Laboratoire, en collaboration avec J. THIVOLET.

III. — Position du problème.

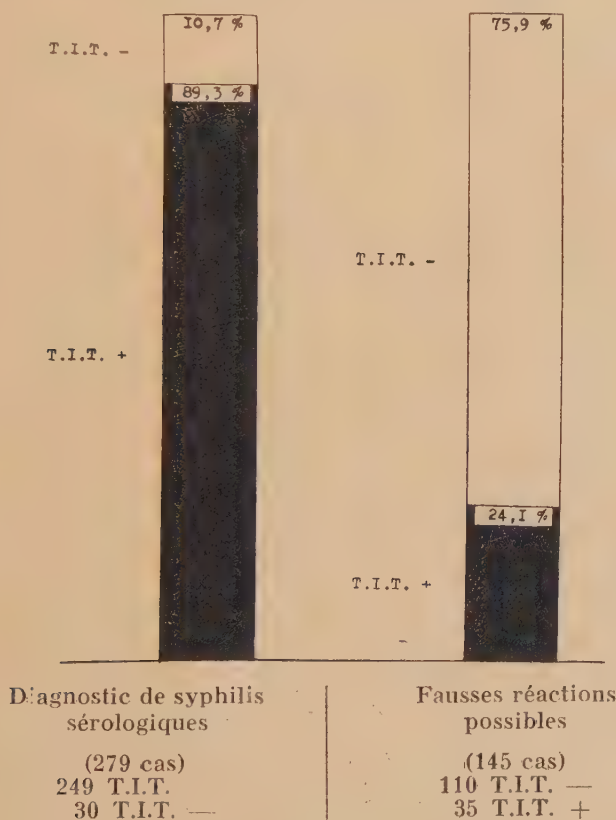
Essayant de mettre à profit cette sensibilité et cette spécificité du T.I.T., nous nous proposons d'étudier 424 sérums — parmi les 2.500 premiers pour lesquels la réaction a été effectuée — qui ont donné lieu à la découverte d'une ou de plusieurs réactions sérologiques aux antigènes cardiolipidiques positives à des degrés divers ⁽¹⁾.

D'après les renseignements fournis par la sérologie classique et par l'examen clinique, le diagnostic de syphilis latente avait été porté ou suspecté dans 279 cas en raison de la forte positivité de la sérologie, de la persistance de cette positivité ou d'antécédents plus ou moins ratta-

(1) Les réactions sérologiques dites classiques ont été pratiquées pour la plupart par le Laboratoire de Sérologie de l'hôpital Des Genettes (dirigé par le Docteur Bénazet) et par le Laboratoire de Sérologie de l'Institut bactériologique (dirigé par le Docteur Vincent). Dans le premier, les réactions de Kahn, Kline, Debains et Kolmer sont mises en œuvre, et dans le second celles de B.W.-Calmette-Massol modifiées avec antigène cholestérolé, Kahn et Meinicke. Les réactions positives sont chiffrées en +, la notation 0⁺ signifie que la réaction a été négative.

chables à une infection tréponémique et celui de fausse réaction biologique dans 145 cas, du fait du caractère faiblement positif ou oscillant ou temporaire des réactions ou de la coexistence d'une affection connue pour donner habituellement des résultats positifs à tort.

Chez les 279 sujets présentant une syphilis latente probable, on trouva le T.I.T. positif dans 249 cas, soit 89,3 % et négatif dans 30 cas, soit 10,7 %, tandis que dans les 145 fausses réactions présumées, le T.I.T. se montra négatif dans 75,9 % des cas et positif dans 24,1 %.



Ainsi, si l'on suppose qu'un T.I.T. positif correspond à une syphilis certaine et un T.I.T. négatif à une absence de syphilis, on voit qu'un diagnostic erroné aurait été

vraisemblablement porté dans 65 cas sur 424, soit une fois sur 6 ou 7; qu'un traitement aurait été institué chez 30 sujets indemnes d'affection syphilitique et que l'on aurait laissé évoluer une syphilis latente chez 35 autres.

En comparant ces résultats avec ceux publiés par différents auteurs, nous constatons que :

— MOHR, MOORE et NELSON ont trouvé 23,7 % de T.I.T. négatifs dans les sérums de sujets supposés atteints de syphilis sérologique et 11,1 % de T.I.T. positifs dans des fausses réactions possibles (réactions classiques utilisées non indiquées).

— MOORE et NELSON dans une autre étude : 136 T.I.T. négatifs (45,3 %) sur 300 malades présentant une sérologie positive et dont certains avaient déjà reçu un début de traitement (réactions classiques utilisées non indiquées).

— Le Naval Medical Research Institute de Bethesda pratique le T.I.T. sur tous les sérums positifs à une épreuve de réagine (en général le Kahn standard). Sur 529 malades, le T.I.T. fut positif dans 42 % et négatif dans 51 % des cas.

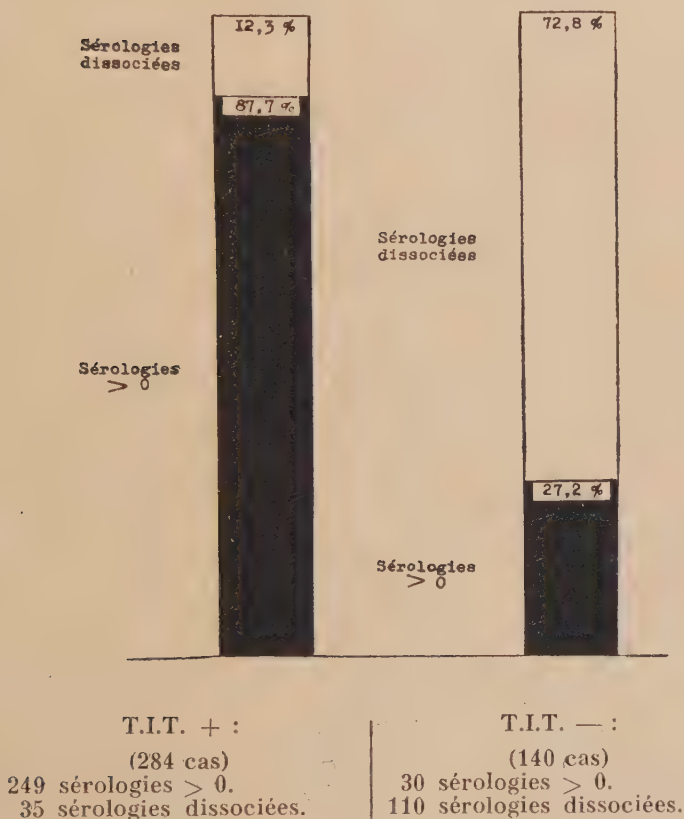
— Au laboratoire central du Department of Health de Toronto, G.-W. MILLER utilise la réaction présomptive de Kahn pour les dépistages en série ; les sérums présentant des réactions positives sont soumis à une réaction de Kahn standard et de Kolmer puis au T.I.T.

Sur 773 réactions de dépistage positives, 327 l'étaient également en sérologie classique, 91 étaient négatives et 355 dissociées ; dans le premier groupe 300, soit 91 % avaient un T.I.T. positif ; dans le second 12 (13 %) et dans le dernier 185 (52 %).

Ainsi, on peut voir que, si les résultats de ces statistiques sont en général notablement différents — et cela est vraisemblablement dû à la nature des réactions et des antigènes utilisés (par ailleurs non toujours indiqués) et à la catégorie de groupes humains sur lesquels

portent les études — un fait n'en ressort pas moins : c'est que l'essai de classification de ces découvertes sérologiques en syphilis latentes probables et fausses réactions probables conduit inmanquablement à des erreurs diagnostiques, donc thérapeutiques.

Comparaison entre les résultats des T.I.T.
et des réactions classiques.



Si l'on préfère maintenant faire dépendre la suspicion de syphilis latente de la positivité du T.I.T., il est intéres-

sant de noter que sur 284 cas de sujets ayant un T.I.T. positif, 249 soit 87,6 % ont eu des réactions entièrement positives à plusieurs examens et que sur 140 cas de sujets à T.I.T. négatif, 30 soit 21,4 % ont eu des sérologies fortement positives à différentes reprises et 110 (79,6 %) ont présenté des réactions sérologiques classiques faiblement positives ou dissociées.

Partant sur la base de l'infailibilité du T.I.T., nous envisagerons l'intérêt qu'il peut présenter en tant qu'aide diagnostique :

- dans les syphilis latentes ;
- dans les réactions biologiques faussement positives.

CHAPITRE II

LES SYPHILIS LATENTES

On entend généralement par syphilis latente ou sérologique la période de mutisme clinique de l'infection tréponémique survenant après les manifestations secondaires dues à la diffusion par voie sanguine du parasite dans l'organisme, et précédant ou non des accidents tertiaires viscéraux ou nerveux.

Pour le sérologiste, il s'agit de la découverte de réactions positives chez des sujets ne présentant aucun signe clinique de spécificité et pour lesquels on a eu recours au laboratoire soit fortuitement, soit à l'occasion de manifestations morbides diverses.

Connaissant la discrétion des atteintes primo-secondaires dans certains cas et étant donné leur éloignement possible dans le temps au moment de la mise en œuvre du séro-diagnostic, on conçoit facilement que ces sujets puissent nier de bonne foi tout accident antérieur de syphilis.

L'interprétation des réactions est encore rendue plus délicate par le fait que d'autres causes que cette affection sont susceptibles de provoquer des perturbations sérologiques non spécifiques et que la multiplication des thérapeutiques à base d'antibiotiques ne permet jamais d'exclure de façon formelle, devant une sérologie faiblement positive ou dissociée, la possibilité d'une syphilis authentique, « décapitée » aux premiers stades de son évolution.

Nous avons vu précédemment que le diagnostic de syphilis latente porté en fonction des données de la sérologie classique et des anamnestiques se révélait erroné dans 10,7 % des cas. Cette proportion, pour relativement faible qu'elle puisse paraître, n'en mérite pas moins d'être prise en considération, à une époque où la majorité des affections tréponémiques est mise en évidence par des découvertes d'examen systématiques, et où l'extension prise par ces derniers confère à un pourcentage apparemment peu élevé une valeur absolue numérique importante.

I. — Le problème diagnostique et l'intérêt du T.I.T.

L'étude de 284 cas de sujets chez lesquels les réactions sérologiques aux antigènes cardiolipidiques se sont révélées positives à des degrés divers et que les résultats du T.I.T. ont fait classer comme syphilis latentes, nous permet de considérer le problème diagnostique sous trois angles différents :

- les cas où le diagnostic de syphilis latente est relativement aisé ;
- les « incertitudes sérologiques » ;
- les « découvertes-surprises » du T.I.T.

1) Les découvertes sérologiques d'interprétation relativement aisée.

Il est des cas pour lesquels la simple lecture des résultats de la sérologie classique semble permettre de porter d'emblée et sans grand risque d'erreur le diagnostic de syphilis latente. Nous pouvons faire entrer dans cette catégorie les sujets présentant une sérologie fortement positive à plusieurs reprises et dont l'interrogatoire permet de mettre à jour une histoire de lésions précoces ou d'expositions répétées à des sujets contaminants. Il est bien

évident par exemple que dans l'observation ci-dessous, la forte positivité des réactions et le pays d'origine du malade où l'infection tréponémique existe, dans certains milieux, à l'état endémique, auraient pu faire porter le diagnostic de syphilis latente sans l'aide du T.I.T.

OBSERVATION N° 2.826

Monsieur Kad..., 22 ans (Service du Médecin-Commandant OLIVIER).

Découverte d'une sérologie classique positive chez un sujet Nord-Africain qui aurait présenté en 1951 une sérologie également positive.

Examen clinique négatif.

28-9-53 : Kahn : /++++. Kline : +++++.

Debains : +++++. Kolmer : +++++.

6-10-53 : T.I.T. : I.S. = 100 % (1).

2) *Les incertitudes sérologiques.*

D'autres fois par contre, le problème se présente de prime abord plus compliqué et l'on ne saurait affirmer la syphilis sans arrière-pensée chez des sujets montrant des réactions sérologiques faiblement positives, dissociées ou oscillantes sans qu'aucun antécédent de quelque nature qu'il soit vienne renforcer cette hypothèse.

La complexité peut encore être accrue du fait de la coexistence d'états physiologiques ou pathologiques capables de donner une explication plausible à la positivité des réactions. Ainsi, dans les observations ci-dessous :

OBSERVATION N° 1.478

Madame Chi..., 28 ans (Docteur DUVERNE, Saint-Étienne).

Femme ayant eu d'un premier mari un enfant âgé actuellement de 10 ans. Une sérologie pratiquée à cette époque se serait révélée négative.

A eu par la suite quatre fausses-couches.

Une sérologie faite il y a un an aurait été également négative.

(1) Lire désormais pour I.S. : immobilisation spécifique.

Actuellement, enceinte de 7 mois, elle ne présente rien d'anormal du point de vue clinique, mais on lui découvre une sérologie dissociée.

6-11-52 : B.W. : 0. K. : + + +. M. : + + +.
 21-11-52 : B.W. : 0. K. : $\pm$. M. : +.
 5-12-52 : B.W. : 0. K. : 0. M. : +.
 T.I.T. : I.S. = 100 %.
 I.S. = 100 % titre 400.

OBSERVATION N° 1300

Monsieur Bou..., 34 ans (Service du Médecin-Commandant OLIVIER).

Sérologie systématique dissociée chez un sujet Nord-Africain présentant en outre des réactions palustres douces et un test de Hanger positif.

28-10-52 : Kahn : 0. Kline : 0. Debains : 0. Kolmer : +.

17-11-52 : Kahn : + + +. Kline : +. Debains : 0.

Kolmer : + + +.

Réactions palustres : $\pm$.

Hanger : +.

24-11-52 : Kahn : + + +. Kline : +. Debains : 0.

Kolmer : + + +.

Sérologie de l'épouse négative.

T.I.T. non interprétable.

5- 1-53 : T.I.T. : I.S. = 92 %.

12- 1-53 : Kahn : 0. Kline : 0. Debains : 0. Kolmer : + + + +

T.I.T. demandé à nouveau pour confirmation avant début du traitement : I.S. = 90 %.

21- 1-53 : Kahn : $\pm$. Kline : +. Debains : 0. Kolmer : + + +.

3- 3-53 : Kahn : $\pm$. Kline : +. Debains : 0.

Kolmer : + + +.

Etant donnée l'origine du malade, les perturbations humorales mises en évidence par les sérologies hépatique et palustre, le caractère faiblement positif et oscillant des réactions, on conçoit que le T.I.T., trouvé par deux fois positif, ait constitué une aide précieuse pour le diagnostic.

Un autre exemple nous est fourni par l'observation suivante :

OBSERVATION N° 1.381

Monsieur Ca..., 24 ans (Service du Professeur SORIER).

Sous-officier rapatrié sanitaire d'Indochine pour amibiase intestinale à forme sévère.

A son arrivée en France, on lui trouve de plus un paludisme à plasmodium vivax avec accès, hépato-splénomégalie importante et présence de pigment mélanique dans le foie.

Sérologies hépatique et palustre positives.

Réactions sérologiques de la syphilis dissociées.

Ce malade a reçu un traitement anti-amibien au stovarsol et une vingtaine de grammes de chloromycétine pour une affection intestinale supposée à Salmonella.

2- 9-1952 : Kahn : ++. Kline : n.p. Debains : ++.
Kolmer : 0.

8- 9-1952 : Kahn : ++. Kline : 0. Debains : 0. Kolmer : 0.

22- 9-1952 : Kahn : 0. Kline : 0. Debains : 0. Kolmer : 0.

27-10-52 : Kahn : ++. Kline : 0. Debains : 0. Kolmer : 0.

10-11-52 : T.I.T. : I.S. = 20 % mais complément résiduel insuffisant.

13-11-52 (sang prélevé immédiatement après un accès palustre confirmé) : Kahn : +. Kline : +. Debains : + + + +.
Kolmer : + + +.

20-11-52 : Kahn : + + +. Kline : +. Debains : + + +.
Kolmer : + + + +.

4-12-52 : Kahn : ++. Kline : 0. Debains : 0.
Kolmer : + + + (1/5).

11-12-52 : Kahn : ++. Kline : 0. Debains : 0. Kolmer : 0.
T.I.T. : I.S. = 91 %.

15-12-52 : Kahn : +. Kline : 0. Debains : 0. Kolmer : 0.

8- 1-53 : Kahn : + + +. Kline : 0. Debains : 0.
Kolmer : + +.

13- 1-53 : Accès palustre confirmé.

15- 1-53 : Kahn : + + +. Kline : 0. Debains : 0. Kolmer : +.
T.I.T. : I.S. = 50 %.

20 1-53 : T.I.T. : I.S. = 68 %.

Début de traitement cyanure-pénicilline puis bismuth.

9- 2-53 : Kahn : + + +. Kline : 0. Debains : 0.

2- 3-53 : Kahn : + + +. Kline : 0. Debains : 0. Kolmer : 0.

6- 3-53 : Kahn : + +. Kline : 0. Debains : 0. Kolmer : 0.
T.I.T. : I.S. = 58 %.

7- 5-53 : Kahn : + + +. Kline : +. Debains : + + + +.
Kolmer : + + + + (1/60).

21- 5-53 : T.I.T. : I.S. = 87 %.

Chez ce malade, la pluralité d'affections « tropicales » pouvait suffire à justifier la positivité des réactions, leurs oscillations au rythme des accès palustres renforçant encore l'hypothèse d'une fausse réaction de type biologique. La présence indiscutable mais à un faible taux d'anticorps immobilisant oblige à penser à une syphilis, peut-être décapitée à ses débuts par le traitement intercurrent au stovarsol et à la chloromycétine, médicaments tous deux hautement actifs sur le tréponème.

Dans d'autres cas, des antécédents cliniques en faveur de manifestations syphilitiques ou de contamination probable peuvent ne pas toujours recevoir une confirmation certaine de la sérologie classique. Les deux observations suivantes nous semblent intéressantes à ce propos :

OBSERVATION N° 20

Madame Ge..., 37 ans (Service du Professeur PIGEAUD).

Malade ayant fait une G.E.Ü. en 1945 au cours d'un premier mariage. Nombreux séjours en Indochine, Afrique du Nord et Afrique Noire.

En 1949 : sérologie négative de même que celle du conjoint.

En 1950, elle effectue un nouveau séjour en Afrique où elle contracte le paludisme.

B.W. : 0. Kahn : ++. Meinicke : ++.

Sérologie du conjoint identique.

Fausse-couche à 6 mois. Mise en œuvre d'un traitement. Retour en France.

Août 1951 : B.W. : 0. Kahn : ++. Meinicke : ++.

Février 1951 : B.W. : 0. Kahn : ++. Meinicke : ++.

Enceinte à nouveau, la malade accouche en juin 1951 d'un enfant mort, normal, non macéré.

19- 6-51 : Kahn : ++. Meinicke : +. Debains : 0.

Kolmer : +++.

9- 8-51 : T.I.T. : I.S. = 100 %.

24- 8-51 : T.I.T. : I.S. = 100 %.

Malgré le paludisme pouvant expliquer le caractère dissocié et oscillant des réactions, le T.I.T. vient confirmer la nature spécifique des accidents obstétricaux.

OBSERVATION N° 238

Monsieur Ri..., 25 ans (Service du Médecin-Commandant OLIVIER).

Signalé comme agent contaminé possible en avril 1951 (son amie, atteinte de syphilis secondaire avait vers la même époque contaminé son mari). Lui-même n'est vu qu'en octobre 1951, n'a pas eu de chancre et n'a jamais suivi de traitement anti-syphilitique ou par antibiotique.

Sa femme a une sérologie négative.

16-10-51 : Kahn : 0. Meinicke : 0. Debains : 0.
Kolmer : + + +.

22-10-51 : Kahn : 0. Meinicke : 0. Debains : 0.
Kolmer : + + +.

6-11-51 : Kahn : 0. Meinicke : +. Debains : 0. Kolmer : +

15-11-51 : Kahn : ±. Meinicke : 0. Debains : 0. Kolmer : 0.
T.I.T. : I.S. = 100 %.

17-12-51 : Kahn : 0, Meinicke : 0. Debains : 0.
Kolmer : + + +.

T.I.T. : I.S. = 100 %.

Si la notion de contamination très vraisemblable n'avait pas incité à pratiquer le T.I.T. chez ce malade, il est probable que les renseignements fournis par la seule sérologie classique auraient pu paraître insuffisants pour instituer rapidement un traitement (lequel a d'ailleurs négativé en 5 mois le Kolmer, permettant ainsi de confirmer la probabilité du contagé récent).

3) Les « découvertes-surprises » du T.I.T.

Dans le dernier groupe, enfin, nous pouvons faire entrer des sujets chez lesquels une sérologie très faiblement positive semble liée de façon probable à la coexistence de perturbations humorales susceptibles de provoquer des fausses réactions.

Nous citerons deux observations qui font bien ressortir l'intérêt du T.I.T. pratiqué presque « par acquit de conscience » dans ces cas.

OBSERVATION N° 1.996

Monsieur Lau..., 35 ans (Service du Professeur SOHIER).

Malade ayant eu une gonococcie en 1947 et atteint actuellement d'une dysenterie amibienne contractée au cours d'un séjour en Extrême-Orient.

Histoire sérologique :

14- 6-1951 : sérologie négative.

5- 2-1953 : Kahn : 0. Kline : +. Debains : 0. Kolmer : 0.

23- 2-1953 : Kahn : $\pm$. Kline : +. Debains : 0. Kolmer : +.

10- 3-1953 : Kahn : $\pm$. Kline : 0. Debains : 0. Kolmer : 0.

T.I.T. : I.S. = 100 %.

10- 5-1953 : Kahn : +. Kline : +. Debains : 0. Kolmer : 0.

19- 5-1953 : Kahn : +. Kline : +. Debains : 0. Kolmer : $\pm$.

T.I.T. : I.S. = 100 %. Titre : 70.

OBSERVATION N° 2.032

Madame Rig..., 31 ans (Service du Professeur Pigeaud).

Pas d'antécédents spécifiques connus.

Mariée une première fois. Accouchement spontané à terme d'une enfant, mort à 6 mois (otite ?).

Premier mari décédé (ancien déporté, ulcère d'estomac).

Mariée à nouveau. Sérologie prénuptiale négative.

Sérologie prénatale (3-1953 : 4^e mois) :

B.W. : 0. K. : 0. M. : + + +.

T.I.T. : I.S. = 91 %.

I.S. = 100 %.

Dans le même ordre d'idée, il est à noter que A. SAUSSE a découvert, grâce au T.I.T., 7 cas de syphilis latente à sérologie classique négative chez des conjoints de malades atteints de syphilis traitée.

Si nous essayons maintenant de faire porter cette distinction en trois groupes à la totalité des sérums pour lesquels ont été trouvés des résultats positifs aux réactions utilisant les antigènes cardiolipidiques, nous pouvons constater que chez les sujets :

— présentant des réactions fortement et plusieurs fois positives et des antécédents plus ou moins suspects, le T.I.T. se révèle positif dans 249 cas sur 279, soit 89,3 % des cas ;

— présentant des réactions faiblement positives ou dissociées ou oscillantes, avec ou sans cause apparente de perturbations humorales non spécifiques pouvant expliquer des réactions biologiques faussement positives, le T.I.T. est trouvé positif dans 15 cas sur 76 (20 % des cas) ;

— présentant une positivité très faible explicable en partie par des modifications sériques ne relevant pas de la syphilis ; le T.I.T. fait conclure à l'existence d'une syphilis latente dans 16 cas sur 64 (25 % des cas).

Il en résulte que si l'on peut prétendre pour les sérums du premier groupe à porter le diagnostic de syphilis latente sur les seuls renseignements fournis par la sérologie classique et les antécédents avec un pourcentage d'erreurs non négligeable, mais limité, le Test d'Immobilisation des Tréponèmes se révèle être d'un très grand secours, sinon indispensable, dans les deux derniers groupes, lorsque l'on veut faire la part de ce qui revient aux infections tréponémiques d'une part et aux réactions faussement positives d'autre part.

Enfin, nous avons, pour 6 réactions (3 d'hémolyse et 3 de floculation) tenté d'apprécier la sensibilité en calculant pour chacune d'elles le pourcentage de positivité au cours des syphilis latentes non traitées.

La meilleure sensibilité a été obtenue avec les réactions de floculation :

Meinicke : 94,5 % de positivité

Kahn standard : 94,2 %

Kline : 91,5 %

Les réactions d'hémolyse présentent, outre une sensibilité moins bonne, des écarts beaucoup plus importants l'une par rapport à l'autre :

Kolmer : 89,2 %

B.W. Calmette-Massol : 82,4 %

Debains : 63,2 %

Ces résultats, ne portant que sur le groupe des syphilis latentes, sont difficilement comparables avec ceux d'autres auteurs, mais ils permettent néanmoins de se faire une idée de la sensibilité relative de ces réactions.

II. — L'intérêt du T.I.T. dans les syphilis latentes traitées.

Lorsque l'on met en œuvre le traitement d'une syphilis sérologique, il est impossible à priori de prévoir l'efficacité réelle qu'aura la thérapeutique. En effet, il n'existe pas de critère certain de cette efficacité, aucune statistique n'a permis jusqu'à présent de déterminer dans quelle mesure de tels malades sont exposés à des accidents viscéraux et le seul repère reste donc évidemment la sérologie. L'utilisation du T.I.T. est dans ces cas particulièrement justifiée pour recouper les données de la sérologie classique et permet d'envisager un certain nombre de problèmes.

- 1) Quelle est l'influence du traitement sur la sérologie classique d'une part, sur le T.I.T. d'autre part dans les syphilis sérologiques ?

Un premier fait incontestable doit être souligné, c'est la rareté avec laquelle on obtient la négativation totale des réactions sérologiques classiques et du T.I.T. Sur les 493 syphilis sérologiques traitées qui ont été étudiées pour le troisième colloque de la filiale Marseillaise de la Société Française de Dermatologie et Syphiligraphie, 52 seulement avaient été entièrement négativées par le traitement. Bien que les malades réunis, très disparates, n'aient pas tous reçu un traitement suffisamment intensif, ces 52 cas de négativation ne représentent qu'un pourcentage très faible de 10,5 %.

Actuellement, trois catégories de malades peuvent être établies après traitement. La première comprend ceux dont ni le T.I.T., ni la sérologie classique n'ont pu être négativées, la deuxième ceux qui gardent un T.I.T. positif avec une sérologie classique négativée. La troisième, ceux qui ne présentent plus ni T.I.T., ni sérologie classique positifs.

Dans la même statistique, sur 94 malades à sérologie classique négative, 40 soit 42,5 % gardaient un T.I.T. positif. Tous les auteurs semblent d'accord pour noter la plus grande résistance du T.I.T. au traitement.

Ainsi, la pratique du T.I.T. n'a pu que confirmer l'apparente résistance au traitement des syphilis sérologiques latentes.

- 2) Un cas particulier est représenté par un petit nombre de malades dont la sérologie classique reste positive alors que le T.I.T. est négatif.

Nous n'avons pas eu la chance de rencontrer jusqu'à présent un malade présentant des réactions d'abord entièrement positives qui, traité et suivi sérologiquement, ait négativé le T.I.T. sans négativer la sérologie classique. Par contre nous avons été frappés par le pourcentage important (67 sur 285, soit 23,5 %) de malades à sérologie classique positive et à T.I.T. négatif. Il s'agissait de sujets considérés comme présentant une syphilis latente et traités parfois depuis des années, chez lesquels le T.I.T. était pratiqué pour la première fois.

Nous pensons que ce pourcentage paradoxalement élevé tient au fait que parmi ces sujets, il doit y avoir bon nombre de malades présentant en réalité de fausses réactions biologiques.

Les deux observations suivantes correspondent à une telle éventualité et dans ces deux cas, on pourrait peut être interpréter comme nous venons de le dire la sérologie classique.

OBSERVATION N° 2.914

Monsieur Ma..., 27 ans (Service du Médecin-Commandant OLIVIER).

Sénégalais rapatrié d'Extrême-Orient en octobre 1953 pour éthyisme avec signes nerveux.

A eu un chancre mou en 1952 traité au propidon.

En août 1953, en Indochine, on lui trouve une sérologie positive :

Kahn : ++. V.D.R.L. : +++. Kolmer : +++++.
et l'on institue un traitement par cyanure-pénicilline puis bismuth.

A son retour en France :

23-10-53 : Kahn : +++. Kline : +. Debains : ±. Kolmer : 0.
T.I.T. : I.S. = 0. % (Test effectué à 3 reprises).

5-11-53 : Kahn : ++. Kline : ++. Debains : ++.
Kolmer : +++++.

12-11-53 : Kahn : +++. Kline : ++. Debains : 0.
Kolmer : +.

OBSERVATION N° 2.334

Monsieur Ba... (Service du Professeur GATÉ).

Malade chez lequel on a porté le diagnostic de syphilis latente en 1943.

Traitement mis en œuvre : novar et bismuth, puis bismuth avec une série annuelle de novar de 1944 à 1947.

Evolution de la sérologie (1) :

1943 : B.W. : +. K. : +. M. : +++++.

1952 : B.W. : 0. K. : +. M. : +++++.

1944 : B.W. : +. K. : +. M. : +.

1945 : B.W. : 0. K. : 0. M. : 0.

3-1946 : B.W. : ±. K. : +++++. M. : +++++.

7-1946 : B.W. : 0. K. : 0. M. : 0.

1948 : B.W. : +. K. : 0. M. : +++++.

1949 : B.W. : 0. K. : 0. M. : +++++.

1951 : B.W. : ±. K. : +++++. M. : +++++.

(1) Lire désormais pour B.W. : réaction de Bordet-Wasserman (Calmette-Massol), pour K. : réaction de Kahn standard, et pour M. : réaction de Meinicke.

3-5-1953 : B.W. : + + +. K. : + + +. M. : + + +.

Kline : + +. 1/4.

T.I.T. : I.S. = 0 %.

I.S. = 14 %.

10-10-1953 : Sérologie oscillante depuis le 3-5-1953.

V.D.R.L. : +. Kline : + + 1/4.

T.I.T. : I.S. = 0 %.

I.S. = 6 %.

Le problème ne peut être résolu actuellement et il serait important de pouvoir constater par des réactions sérologiques successives la négativation anticipée du T.I.T. par rapport à la sérologie classique.

Il semble que, puisqu'actuellement une sérologie positive découverte à un examen systématique n'est pratiquement retenue en tant que stigmate de syphilis que si le T.I.T. est parallèlement positif, on doit faire également une réserve en face d'une syphilis sérologique irréductible à T.I.T. négatif ; il y a sûrement dans ce groupe des fausses réactions.

Il est évidemment prudent, pour l'instant, de se contenter d'en noter la possibilité et de ne pas interrompre pour autant le contrôle et la thérapeutique.

3) Quel est l'aspect des courbes de négativation des anticorps syphilitiques au cours du traitement de la syphilis sérologique ?

Bien que l'on manque encore de documents précis comportant de nombreuses réactions quantitatives en sérologie classique et en T.I.T., un bilan approximatif peut s'établir ainsi : la sérologie classique tend la première à se négativer ; chez certains malades, l'immobilisine persiste indéfiniment alors que la réagine a disparu du sang. Si le T.I.T. se négative, il ne le fait en règle qu'après la sérologie classique. C'est ce fait fondamental qui explique la plus grande sensibilité, la fidélité indiscutable de l'épreuve de Nelson et Mayer.

Notons enfin, que les anticorps antitréponémiques mis en évidence par l'école italienne avec PUCCINELLI, D'ALE-

SANDRO, BARBIERI, ont une courbe de négativation qui se situe entre celles de la réagine et de l'immobilisine, plus près peut-être de cette dernière.

- 4) Quelle est la valeur de la négativation du T.I.T. — Cette négativation constitue-t-elle un critère de guérison ?

Malgré les arguments avancés pour ou contre la valeur du T.I.T. en tant que critère de guérison, on ne peut actuellement trancher en raison du trop faible recul.

Pourtant, le fait que le T.I.T. se négative le dernier permet au moins de dire qu'il vaut mieux arrêter le traitement d'une syphilis sérologique en ayant obtenu la disparition de l'anticorps immobilisant. Les observations rapportées récemment par quelques auteurs d'accidents tertiaires cliniques observés chez des malades à sérologie classique et à T.I.T. négatifs incitent cependant à beaucoup de prudence.

III. — Réactions dites quantitatives sur des sérums de sujets atteints de syphilis latente.

On connaît l'intérêt présenté, dans les réactions sérologiques aux antigènes cardiolipidiques, par les méthodes dites quantitatives qui permettent de chiffrer de façon pratique la teneur d'un sérum en réagines au lieu d'exprimer simplement le résultat par positif, négatif ou douteux en introduisant ou non une estimation approximative de la positivité par un nombre variable de croix ou la référence à une échelle standard d'hémolyse (DESMOULIÈRE-VERNES-KOLMER). VERNES le premier fit un essai de notation quantitative grâce à sa lecture photométrique, mais, ainsi que le fait remarquer P. DUREL, la lecture ne porte que sur une seule dilution de sérum : « On n'étudie qu'un seul point de la courbe de réaction au lieu d'établir cette courbe elle-même ». Un autre système d'appréciation de la positivité pour les réactions d'hémolyse

consiste à mesurer la quantité de complément pouvant être fixée par le complexe antigène-anticorps (CALMETTE-MASSOL, 1911) ; mais cette méthode, bien que théoriquement plus satisfaisante a l'inconvénient d'être peu sensible. On s'adressa par la suite à des méthodes permettant de s'élever au-dessus du « plafond de positivité » des réactions qualitatives en utilisant des dilutions de sérums : l'inverse de la plus grande dilution donnant encore un résultat positif pour une réaction déterminée, qu'elle soit d'hémolyse ou de floculation, définit en général le titre du sérum étudié (notation de l'O.M.S.) ou sert de base à une numération en unités, calculées de façon plus ou moins arbitraire (unités-KAHN, unités-KOLMER).

D'autres techniques plus modernes, enfin, mettant en jeu notamment l'appréciation de « l'hémolyse 50 % », permettent des mesures beaucoup plus précises.

On peut voir ainsi, qu'au cours de l'évolution clinique d'une syphilis, le titre des réagines — apparues en moyenne et suivant les réactions utilisées, quinze à vingt jours après le chancre — augmente progressivement, passe par un maximum au cours de la période secondaire et au début de la période de latence secondotertiaire puis, dans un certain nombre de cas baisse spontanément pour s'annuler au cours des périodes tertiaire ou nerveuse alors que d'autres fois, il se maintient longtemps élevé.

On a accordé aux réactions quantitatives une utilité majeure dans deux cas principaux. Le premier est la résolution de problèmes diagnostiques : il est en effet classiquement admis que les titres des sérums de sujets atteints de syphilis sont élevés alors que dans les réactions faussement positives ils sont plutôt bas ; en fait, si cette notion est vraie à l'échelon des statistiques, le problème, considéré pour un cas particulier, n'en demeure pas moins difficile à résoudre en général, un certain nombre de syphilitiques vrais pouvant avoir un taux d'anticorps bas et inversement des sujets présentant manifeste-

ment une réaction faussement positive, du fait d'une affection coexistante ou de la réponse du T.I.T., ayant des titres élevés.

Bien plus intéressante est l'utilisation de ces réactions pour l'étude de l'influence et de l'efficacité d'un traitement. Dans ce cas, en effet, on assiste à une diminution progressive du titre des réagines dans le sérum jusqu'à négativation complète et ce, dans des délais variables avec la nature du traitement mis en œuvre et la façon plus ou moins précoce ou tardive dont il a été institué. Connaissant le titre de départ chez un sujet, on peut en étudier les fluctuations dans le temps, voir si une descente s'amorce ou si au contraire le titre reste identique à lui-même, insensible au traitement, les réactions devant bien entendu être pratiquées dans le même laboratoire, avec la même catégorie d'antigènes. Mais, les réactions quantitatives aux antigènes cardiolipidiques n'en présentent pas moins les mêmes défauts que les méthodes qualitatives desquelles elles sont issues. Il était donc du plus haut intérêt de disposer d'une réaction spécifique et sensible : nous la possédons depuis la découverte du T.I.T. et de sa technique quantitative. NELSON définit le titre d'un sérum en anticorps immobilisant par l'inverse de la dilution donnant 50 % d'immobilisation des tréponèmes.

En fait, la mise en pratique du T.I.T. quantitatif comporte un certain nombre de difficultés et de causes d'insuccès que nous allons analyser tout d'abord, ainsi que les moyens d'y remédier. Le problème principal semble bien être celui de la sensibilisation *in vivo* des tréponèmes, fixation d'anticorps produits rapidement dans l'organisme du lapin. Pour M. MAYER il est probable que plusieurs molécules d'anticorps sont nécessaires pour provoquer l'immobilisation des tréponèmes et dès lors, on peut considérer deux cas : d'une part, dans les orchites relativement anciennes (5 ou 6^e jour), la sensibilisation totale d'un certain nombre de tréponèmes et la constatation d'un pourcentage variable d'immobilisation en présence

du complément seul ; d'autre part, dans les orchites plus récentes (3 et 4^e jour), la fixation d'un nombre de molécules insuffisant pour pouvoir donner à lui seul une immobilisation mais suffisant pour être responsable, par adjonction d'une faible quantité d'anticorps provenant du sérum étudié, de titres anormalement élevés. Cette sensibilisation subcritique n'est pas une entrave à la réalisation des tests qualitatifs, les variations engendrées ne pouvant modifier le résultat, mais par contre, gêne considérablement la pratique des tests quantitatifs par des variations de titre allant facilement du simple au triple.

Il n'est pas étonnant dans ces conditions que l'on ait cherché à tourner ces difficultés par l'emploi de procédés destinés à inhiber chez le lapin la formation d'anticorps ; c'est ainsi que R.-A. NELSON préconise l'irradiation aux rayons X des lapins avant inoculation par une dose de 600 r., que M. MAYER et M. SELDEEN traitent leurs animaux par la moutarde azotée et que d'autres auteurs proposent l'emploi de la cortisone.

Les résultats obtenus avec ces méthodes sont intéressants, ils permettent une meilleure concordance entre les réponses fournies ; mais outre une certaine mortalité due à l'emploi de doses subléthales, la réalisation de ces traitements n'est pas toujours aisée.

Avec J. THIVOLET nous avons donc essayé de voir si, tout en conservant une reproductibilité convenable, il n'était pas possible d'utiliser une méthode plus simple.

Par deux fois, nous avons pratiqué des réactions quantitatives sur des mêmes dilutions de sérums avec des émulsions provenant concurremment de testicules de lapins irradiés, d'orchites prélevées au premier et au deuxième jour de leur apparition clinique et d'orchites un peu plus anciennes. L'extraction des tréponèmes d'une orchite très tôt utilisée est peut-être un peu plus laborieuse mais elle ne nous en a pas moins donné dans tous les cas, une très bonne ressemblance avec les résultats obtenus au moyen de lapins irradiés, les différences de

titres dépassant rarement 10 % alors que les orchites plus avancées donnaient des titres beaucoup plus élevés.

Au cours d'une autre série d'expériences, nous avons comparé les titres obtenus pour un certain nombre de sérums en prenant comme source de tréponèmes des orchites au premier ou deuxième jour chez différents lapins ; nous avons pu ainsi constater certaines variations, nous amenant à penser avec G.-L. DAGUET que « l'aptitude à produire rapidement des anticorps est variable d'un animal à l'autre » mais, fait intéressant, ces variations, tout au moins lorsqu'on s'adresse à des sérums ne présentant pas des titres trop bas, sont sensiblement proportionnelles, ce qui permet, connaissant le titre exact d'un ou de préférence de deux sérums pris comme témoins, de calculer le coefficient de proportionnalité et, avec une marge d'erreur acceptable, le titre des autres sérums étudiés.

Une autre cause possible d'inexactitudes est représentée par une quantité insuffisante de complément intervenant dans la réaction et donnant ainsi des titres anormalement bas par arrêt du phénomène d'immobilisation. Il s'agit là d'un problème commun aux tests qualitatifs et quantitatifs et la vérification de la persistance d'une quantité satisfaisante de complément après la réaction permet d'éviter ces embûches ; mais les extractions généralement prolongées nécessitées par ces orchites naissantes, donc peu riches en matériel virulent, confèrent quelquefois un pouvoir anticomplémentaire non négligeable aux suspensions utilisées. :

Sur ce principe, nous avons étudié un certain nombre de sérums prélevés chez des sujets atteints de syphilis latente dans le but de confirmer certains résultats ou de vérifier certaines hypothèses et de voir en particulier :

— si au cours des syphilis latentes traitées on note une baisse du taux des immobilisines par rapport aux syphilis non traitées ;

-- si au cours des syphilis latentes non traitées, il y a un rapport entre le taux d'anticorps immobilisants et l'ancienneté de l'infection tréponémique, celle-ci étant estimée de façon approximative en supposant le contagement entre 20 et 30 ans en moyenne ;

— s'il existe une relation entre la positivité de l'intradermo-réaction à la suspension de tréponèmes formolés et le titre des immobilisines.

Les résultats obtenus furent assez décevants de prime abord et, pour chaque sérum pris isolément, les coordonnées que l'on cherchait à rassembler présentaient une incohérence manifeste.

Cependant, si au lieu de considérer les réponses fournies pour chaque sérum on étudie les titres moyens dans chaque catégorie, on voit que :

— pour les syphilis latentes non traitées (35 cas), le titre moyen est 400 avec des valeurs extrêmes allant de 30 à 2.400 ;

— pour les syphilis latentes traitées à sérologie cardiolipidique et T.I.T. positifs (32 cas), le titre moyen est 130 (valeurs extrêmes 25-550) ;

— pour les syphilis latentes traitées à sérologie cardiolipidique négativée et T.I.T. positif (16 cas), le titre moyen est 70 (valeurs extrêmes 25-140).

Il semble donc bien qu'il existe un rapport entre le traitement et le taux des anticorps immobilisants au cours des syphilis latentes et cela n'est d'ailleurs que la confirmation d'une supposition qu'il est logique de faire. Nous n'avons néanmoins jamais retrouvé les titres extrêmement élevés publiés par NELSON allant de 14 à 21.000. Ceci est d'ailleurs dû en grande partie au fait qu'il lit ses réactions à la 50^e heure.

Pour ce qui est des relations existant entre le titre des sérums et l'ancienneté de l'infection, en usant de l'arti-

fice indiqué plus haut, on constate — bien que la statistique portant sur 35 cas seulement soit notoirement insuffisante — qu'il se produit une baisse sensible du titre au fur et à mesure que l'infection — et le malade — avancent en âge. Si nous répartissons les cas par tranches de 10 ans, nous voyons que :

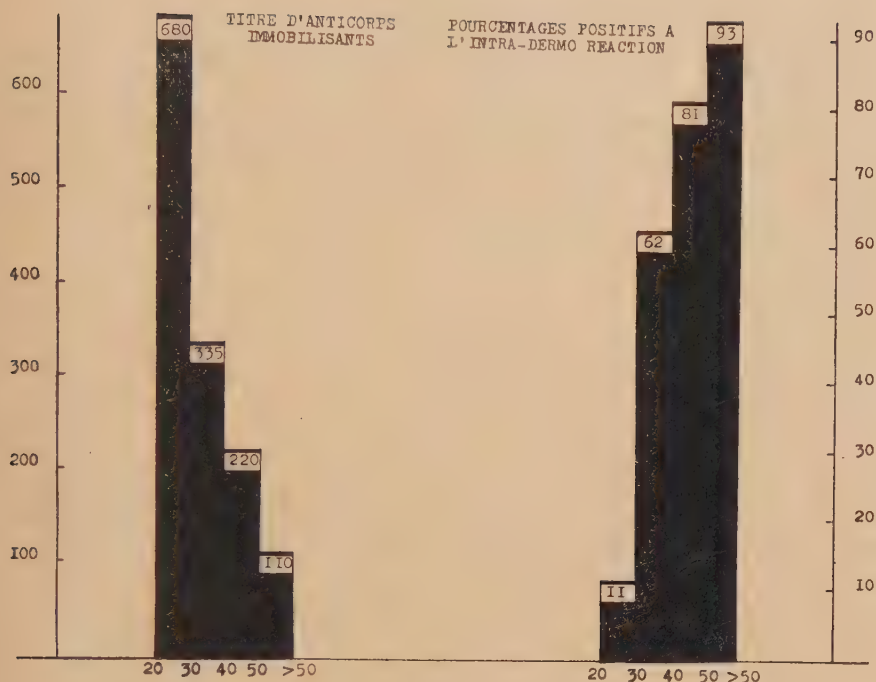
- entre 20 et 30 ans, le titre moyen est de 680,
- entre 30 et 40 ans, le titre moyen est de 335,
- entre 40 et 50 ans, le titre moyen est de 220,
- au-dessus de 50 ans, le titre moyen est de 110.

Peut-on extrapoler à partir de ces résultats et supposer que dans les très vieilles syphilis latentes, le T.I.T. arrive lui aussi à se négativer spontanément ?

Si l'on compare maintenant ces résultats avec ceux obtenus par A. SIMERAY sur les pourcentages de positivité des tests à l'intra-dermo-réaction en fonction de l'âge chez la même catégorie de malades :

entre 20 et 30 ans : 11 % d'intra-dermo-réactions positives
 entre 30 et 40 ans : 62 % d'intra-dermo-réactions positives
 entre 40 et 50 ans : 81 % d'intra-dermo-réactions positives
 au-dessus de 50 ans : 93 % d'intra-dermo-réactions positives

On ne peut manquer d'être frappé par le fait que les deux courbes sont sensiblement les inverses l'une de l'autre avec notamment la même variation brusque entre les deux premiers groupes d'âge.



Syphilis latentes non traitées.

Relation entre le taux en anticorps immobilisants
et les résultats de l'intra-dermo-réaction à la luétine
en fonction de l'âge des malades.

Ainsi, les sujets qui présentent un taux élevé d'anticorps immobilisants auraient généralement une intra-dermo-réaction négative, donc pas d'allergie et inversement ; l'infection tréponémique à ses débuts inciterait plutôt un mécanisme d'immunité humorale alors que l'infection ancienne donnerait lieu à une réponse d'immunité tissulaire ; ce fait est-il dû à la nature même de l'infection ou à une réponse différente des systèmes organiques de l'immunité à des périodes fatalement différentes de la vie ?

Nous ne pouvons évidemment tirer aucune conclusion affirmative et nous nous contentons d'exposer les faits tels que nous les avons trouvés ; mais il serait peut-être intéressant d'établir une statistique analogue portant sur un nombre de cas beaucoup plus important.

CHAPITRE III

LES REACTIONS BIOLOGIQUES FAUSSEMENT POSITIVES

I. — Généralités.

Nous avons déjà vu que le nombre croissant de réactions sérologiques effectuées à diverses occasions a augmenté dans des proportions notables la découverte de résultats positifs chez des sujets paraissant indemnes de syphilis. Nous savons aussi que grâce au T.I.T. nous pouvons actuellement faire la part, au sein de ces « découvertes sérologiques », de ce qui incombe à l'infection tréponémique et au défaut de spécificité des méthodes utilisant les antigènes cardiolipidiques : aux réactions positives chez des sujets non syphilitiques.

Connues depuis longtemps déjà, puisque dès 1914 NICOLAS et J. GATÉ en apportaient des exemples et qu'en 1918 RAVAUT citait un certain nombre de causes pouvant les déterminer, elles sont depuis quelques années particulièrement étudiées et de nombreux termes ont servi à les désigner : réactions biologiques, réactions faussement positives, réaction pseudo-syphilitiques, réactions positives à tort.

On les divise généralement en deux groupes, les erreurs techniques étant écartées :

— les réactions syphiloïdes, mettant en évidence dans les sérums étudiés des anticorps analogues à ceux que l'on trouve dans la syphilis (tréponématoses, spirochétoses, leishmanioses, trypanosomiasés) ;

— les fausses réactions biologiques (KOLMER), soit dues à des affections ou états physiologiques variés, soit sans cause connue.

MOHR, MOORE et NELSON considèrent du point de vue diagnostique deux cas différents :

— les « fausses réactions biologiques aiguës » pour lesquelles la nature biologique faussement positive est facilement démontrable (sérologie négative dans un passé récent, aucune exposition à une infection syphilitique, atteinte vérifiée d'une des affections reconnues pour donner des réactions faussement positives au cours ou au décours de laquelle est apparue la séropositivité, négativation dans les six mois en l'absence de tout traitement antisyphilitique) ;

— les « fausses réactions biologiques chroniques », présentant une plus grande difficulté de diagnostic (sérologie antérieure inconnue, aucune histoire évidente d'exposition à la syphilis, aucun signe de syphilis congénitale ou acquise, pas d'affection pouvant déterminer une fausse réaction, positivité persistante qu'un traitement antisyphilitique ait été institué ou non).

G.-L. DAGUET et A. FRIBOURG-BLANC d'autre part classent les réactions biologiques faussement positives d'après la durée de la séro-positivité en quatre groupes :

— un clocher isolé = trouble humoral passager vraisemblablement sans substratum organique ;

— une série de clochers en dents de scie (accès palustres, poussées d'amibiase) ;

— une courbe en cloche étalée sur plusieurs mois avec retour à la normale (pneumopathie virale) ;

— un plateau dont l'ascension initiale est rarement saisie = affection chronique à retentissement humoral prolongé sinon indéfini.

Cependant ces distinctions, pour aussi intéressantes qu'elles soient sur le plan théorique, n'en laissent pas

moins subsister les problèmes pratiques et la discrimination entre réactions positives à tort et chez les sujets syphilitiques est souvent fort délicate. Certes, la coexistence d'une affection provoquant dans un fort pourcentage de cas une séro-positivité, l'épreuve du temps montrant la négativation des réactions dans des délais variables, les méthodes quantitatives indiquant des taux de réagines bas sont en faveur de réactions faussement positives ; mais le médecin n'a pas toujours le loisir d'attendre plusieurs semaines ou plusieurs mois avant d'instituer une thérapeutique, un paludéen peut fort bien avoir contracté la syphilis, un sérum de sujet présentant une fausse réaction est parfois capable de donner des réponses positives à des dilutions élevées. Le T.I.T. permettant d'infirmer l'hypothèse d'une affection tréponémique latente ou de confirmer celle de réaction positive biologique, est dans ces cas d'un grand secours.

II. — Le déterminisme des fausses réactions.

On sait — et ces résultats ont été récemment confirmés en France par MERKLEN et BERTHAUX — que les réagines syphilitiques font partie du groupe des globulines sériques et que l'étude électrophorétique montre qu'elles migrent avec une vitesse intermédiaire à celle des globulines γ 1 (les plus rapides) et β 2. EAGLE d'autre part a mesuré que 12 mg. de réagines par litre de sérum suffisaient pour obtenir une réaction positive.

Les antigènes utilisés en sérologie classique pour montrer la présence de ces réagines étant peu spécifiques, et d'autre part, une très faible concentration étant nécessaire pour être mise en évidence, il est facilement concevable que des perturbations non spécifiques du sérum puissent déterminer la combinaison de « pseudo-réagines » avec les antigènes et provoquer des réactions faussement positives.

Ch. REIN considère que trois éléments peuvent intervenir dans le déterminisme des fausses réactions biologiques :

— soit la présence dans le sérum d'anticorps analogues à ceux de la syphilis ;

— soit l'augmentation ou la modification des globulines sériques ;

— soit l'augmentation ou la modification de plusieurs substances chimiques du sérum.

Pour ce qui est de la présence dans le sérum d'anticorps analogues à ceux produits au cours de l'infection syphilitique, il est logique de penser que des agents pathogènes voisins du T.P. engendrent dans l'économie des anticorps voisins et donnent des réactions de groupe ; on ne peut guère d'ailleurs parler là de fausses réactions et le terme de réactions syphiloïdes leur est généralement accordé.

Il est à noter qu'à l'époque où SACHS, KLOPSTOCK et WEIL avaient émis leur hypothèse d'auto-antigènes de désagréation cellulaire, produits au niveau des lésions syphilitiques et déterminant donc l'organisme des anticorps correspondants, on pouvait expliquer nombre de réactions positives non spécifiques en supposant que des agents agresseurs variés (infections, cancer...) produisent des auto-antigènes voisins de ceux élaborés par les lésions tréponémiques. Mais la production d'anticorps obtenue par injection d'extraits alcooliques de T.P. de Reiter ou de T.P. pathogènes tués est venue depuis contredire cette supposition.

Quant à l'élévation du taux des globulines sériques ou à leur modification, les phénomènes immunitaires ou non intéressant les γ globulines interviennent dans presque toutes les maladies infectieuses et dans un certain nombre d'autres et peuvent peut-être expliquer ainsi une certaine proportion de fausses réactions biologiques. Les expériences de NEURATH et VOLKIN sont d'ailleurs en faveur

de cette hypothèse, de même que le pourcentage relativement élevé de fausses réactions observées au cours des vaccinations ou sérothérapie.

Enfin, pour l'augmentation ou la modification de substances chimiques du sérum, on doit reconnaître que certaines réactions positives chez des sujets non syphilitiques observées après administration de médicaments, notamment le novarsénobenzol et les sulfamides, ou au cours d'états physiologiques comme la digestion, la grossesse ou l'allaitement sont en faveur de cette hypothèse. Peut-on penser que l'augmentation de la lipidémie au cours de la digestion et de l'allaitement et du taux des hormones stéroïques au cours de la grossesse pourraient jouer un rôle ? Quoi qu'il en soit, si ces différentes théories permettent dans certains cas l'interprétation des causes de réactions faussement positives constatées, dans nombre d'autres, elles échappent et le mécanisme profond pouvant expliquer le déterminisme des réactions biologiques n'est pas encore connu.

III. — Le T.I.T. et les réactions biologiques faussement positives.

Nous avons vu au chapitre précédent que sur les sérums de 424 sujets chez lesquels on avait trouvé des réactions sérologiques classiques positives, le T.I.T. s'est révélé positif dans 284 cas, négatif dans 140 cas.

Si l'on admet que devant un T.I.T. négatif, on peut porter le diagnostic de réaction positive à tort, on constate que sur ces 140 cas, la sérologie classique était fortement positive dans 30 cas, soit 27,2 % et dissociée ou faiblement positive dans 110 autres (72,8 %).

Nous avons procédé à l'étude de 138 de ces sérums (1). Si l'on envisage la positivité d'après la nature des réac-

(1) Nous n'avons pu tenir compte de deux sérums pour lesquels les renseignements fournis étaient insuffisants.

tions mises en œuvre, on voit que les réactions de floculation ont été positives seules dans 71 cas, soit 51,5 %, celles d'hémolyse dans 21 cas, soit 15,2 % et à la fois celles d'hémolyse et de floculation dans 46 cas, soit 33,3 %.

Sur ces 138 sérums, il est à remarquer que 79, soit 59 %, appartenaient à des malades souffrant d'affections susceptibles d'expliquer une fausse positivité, 10 (7,5 %) montraient des signes cliniques suspects d'une affection syphilitique ou des antécédents douteux et 71 (51,5 %) ne présentaient rien qui pût expliquer leur séropositivité.

IV. — Etude des réactions faussement positives d'après leurs causes.

De nombreux auteurs ont tenté de publier des listes complètes des affections susceptibles de déterminer, à des degrés divers, des réactions de la sérologie classique faussement positives. Citons notamment A. TOURAINE, et, plus récemment certains auteurs américains. En réalité, ainsi que l'écrit R. DEMANCHE : « C'est à notre avis œuvre vaine, car elles sont à la fois trop nombreuses et trop inconstantes dans leur action pour qu'on puisse en établir une liste limitative ». Notre étude porte d'une part sur les 76 sérums précédemment mentionnés et d'autre part sur 90 sérums de lépreux que nous ne faisons pas entrer dans la statistique.

Avant d'entreprendre l'analyse plus détaillée de ces cas, il convient de noter que les pourcentages que nous donnerons n'ont rien d'absolu, mais concernent seulement les sérums envoyés au Laboratoire d'Hygiène. Il est bien évident que la forte proportion d'affections tropicales intervenant dans notre statistique est en grande partie due au fait que des situations parfois difficiles à interpréter ont été créées par des combattants rapatriés d'Extrême-Orient et soignés à l'Hôpital Militaire Des Genettes, et que par contre un certain nombre de fausses réactions mani-

festes dues à des causes connues n'ont pas paru justiciables de l'emploi du T.I.T., en particulier les pneumopathies virales.

Si nous considérons le pourcentage relatif d'affections déterminant des réactions faussement positives, nous voyons que les affections tropicales interviennent dans 25 cas (18 %), la grossesse dans 14 (10 %), les affections pulmonaires dans 8 (5,8 %), le lupus érythémateux dans 4 (3 %), d'autres affections plus rares (hépatites, affections hématologiques, R.A.A., Q fever) dans 6 (4,4 %). Dans 10 % des cas, la sérologie n'avait été pratiquée que sur la foi d'antécédents suspects que le T.I.T. n'a pas confirmés, et dans 71 cas, soit 51,5 %, les patients ne souffraient d'aucune affection permettant d'expliquer la positivité de leur sérologie.

En envisageant le pourcentage des affections déterminant les fausses réactions d'après la nature des réactions utilisées, nous constatons que les trois causes principales sont :

— pour les réactions de floculation : les affections tropicales, la grossesse et les pneumopathies ;

— pour les réactions d'hémolyse : la grossesse, les affections tropicales et les pneumopathies ;

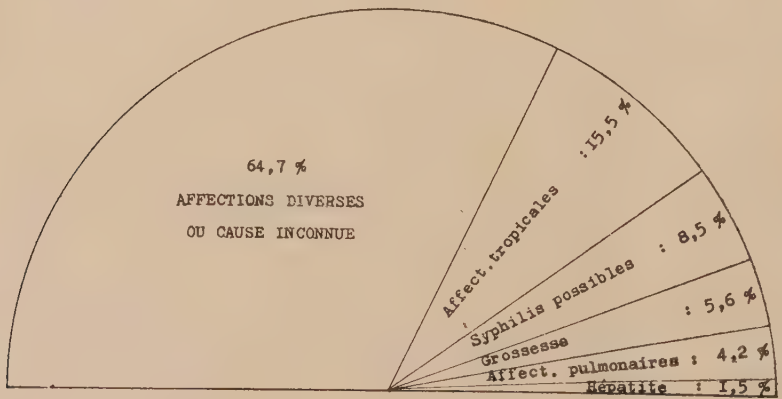
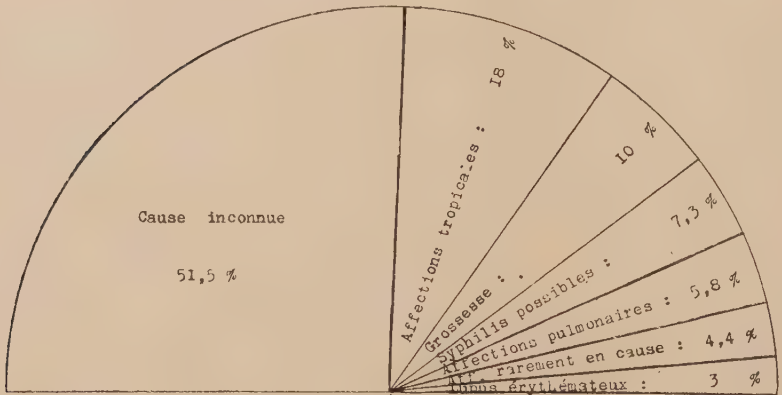
— et pour les sérologies totalement positives : les affections tropicales, la grossesse, puis le lupus érythémateux et les affections sanguines.

Nous verrons, par ordre de fréquence, l'intérêt que peut présenter le T.I.T., dans ces différents cas.

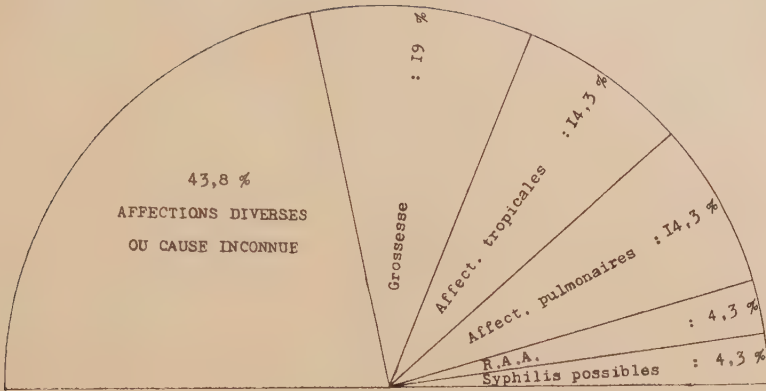
A. — LES « AFFECTIONS TROPICALES ».

On entend par affections tropicales un certain nombre de parasitoses au premier rang desquelles on doit citer le paludisme, l'amibiase, les tréponématoses et spirochètoses diverses, les trypanosomiasés, les leishmaniosés, la lèpre, les filariosés...

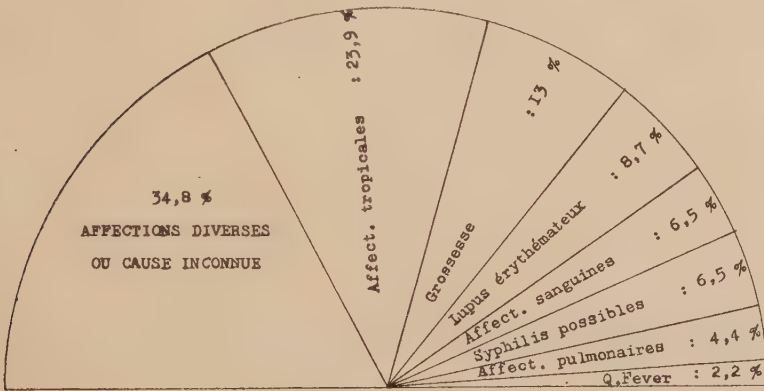
— Réactions classiques considérées comme faussement—
positives en raison de la négativité du T.I.T.
et leurs principales causes.



Réaction de flocculation + : 71 cas.



Réaction de fixation du complément + : 21 cas.



Réaction de fixation du complément +.

Flocculation +.

46 cas.

Une remarquable étude en a été faite dans leurs rapports avec la sérologie par J. RANQUE, P. GALAIS, R. DEPIEDS et J.-B. MOIGNOUX au 3^e colloque de la filiale marseillaise de la Société Française de Dermatologie et Syphiligraphie.

— *Paludisme* : Parmi nos sérums étudiés, 41 sujets ayant effectué des séjours plus ou moins prolongés en milieu tropical présentaient des réactions sérologiques positives à des degrés divers ; sur ce nombre, 25 souffraient d'affections diverses contractées dans ces régions et 17 de paludisme à l'état pur.

Sur ces 17 cas de paludisme, les réactions d'hémolyse furent positives 3 fois (12 %) tandis que les réactions de floculation et celles à la fois d'hémolyse et de floculation le furent 7 fois (44 %).

Le T.I.T. fut utile dans un certain nombre de cas pour aider au diagnostic de fausse réaction biologique ainsi qu'en témoigne l'observation suivante :

OBSERVATION N° 1.420.

Monsieur Lev..., 31 ans (Services du Professeur SOHIER et du Médecin-Commandant OLIVIER).

Découverte d'une sérologie positive à l'occasion d'une hospitalisation pour traitement d'un paludisme confirmé contracté en Extrême-Orient.

Cliniquement : foie débordant de un travers de doigt. Splénomégalie à 2 travers de doigt. Eosinophilie : 5 %.

Histoire sérologique :

10-11-1952 : Kahn : + + + +. Kline : + + + +.

Debains : + + + +. Kolmer : + + + +.

17-11-1952 : Kahn : + + + +. Kline : + +. Debains : ±.

Kolmer : + + + +.

T.I.T. : I.S. = 0 %.

9-12-1952 : Kahn : 0. Kline : 0. Debains : 0. Kolmer : 0.

16-12-1952 : Kahn : 0. Kline : 0. Debains : 0. Kolmer : 0.

9- 2-1953 : Kahn : +. Kline : 0. Debains : 0. Kolmer : - +.

16- 2-1953 : T.I.T. : I.S. = 0 %.

Dans ce cas, le T.I.T. a permis dès le début d'écarter une syphilis et la négativation de la sérologie le mois suivant est venue confirmer ce résultat.

Un autre exemple nous semble également intéressant, compte tenu des antécédents du malade.

OBSERVATION N° 1.054

Monsieur Du... (Service du Professeur SOHIER).

Chancre (tréponème +) en juillet 1945. Traité par mapharsen-bismuth, Négativation le 30 août 1945.

Accès palustres à *Pl. vivax* au début de juillet 1952.

15- 8-1952 : Kahn : + + + +. Kline : 0. Debains : + + + +. Kolmer : + +.

Réactions palustres et hépatiques positives.

18- 8-1952 : Kahn : + + + +. Kline : 0. Debains : + +. T.I.T. : I.S. = 0 %.

Le T.I.T. a montré avant la négativation de la sérologie que le tréponème n'était pas en cause. A noter que le 18 août 1952 le Kahn quantitatif se montrait encore positif à la dilution de 1/80.

— *Lèpre* : L'étude a porté sur 90 sérums de lépreux dont 77 avaient été envoyés de Guyane par le Docteur H. FLOCH, 12 provenaient de la clinique de la Propagation de la Foi (Docteur ROUSSET) et 1 d'un lépreux suivi par le Docteur OLIVIER.

Les réactions de la sérologie classique se sont montrées positives dans 50 cas et, parmi ceux-ci, le T.I.T. 12 fois.

Un T.I.T. se montra également positif dans un sérum présentant des réactions sérologiques négatives ; on peut penser là soit à une syphilis vraie à taux de réagines bas, soit à une altération des réagines au cours du transport, soit à une erreur technique dans le T.I.T.

Dans les sérums présentant un T.I.T. positif, les réactions sérologiques classiques étaient en général fortement positives et les réactions quantitatives montraient

des taux d'anticorps non négligeables. Par contre, les 38 sérums négatifs en T.I.T. n'ont donné que des réactions sérologiques partiellement ou faiblement positives. Si l'on tente maintenant d'apprécier la valeur des réactions sérologiques classiques en fonction du T.I.T., on constate que les réactions présentant le plus faible nombre de résultats non spécifiques au cours de la lèpre sont le Debains et surtout le Kline.

Il semble ainsi qu'il ne faut pas écarter à priori l'idée d'une syphilis (ou d'une autre tréponématose) devant une sérologie positive chez un lépreux, surtout si l'étude montre plusieurs réactions entièrement et fortement positives. Il est à remarquer d'ailleurs que sur les 77 sérums en provenances de la Guyane, le pourcentage des positivités obtenues avec le T.I.T. coïncide sensiblement avec la proportion de l'endémie syphilitique existant dans une telle population, d'après différentes statistiques.

B. — GROSSESSE.

L'éventualité est assez fréquente de découvrir des réactions sérologiques positives au cours de la grossesse et le problème mérite d'être pris en considération, la thérapeutique devant suivre le plus rapidement possible le diagnostic.

Dans certains cas, l'épreuve du temps ne peut jouer et le T.I.T. rend les plus grands services pour infirmer ou confirmer le diagnostic de syphilis.

Dans d'autres cependant, le caractère oscillant des réactions, l'apparition de la séropositivité coïncidant avec l'état de gestation et l'absence de tout antécédent vénéréologique permettent de penser à une réaction faussement positive.

C'est ainsi que dans l'observation ci-dessous, le T.I.T. est venu à posteriori justifier l'abstention thérapeutique.

OBSERVATION N° 1.355

Madame Tou..., 26 ans (Docteur DUVERNE, Saint-Etienne).

Malade chez laquelle un examen sérologique-prénatal s'est révélé positif.

Examen clinique négatif. Pas d'antécédents notables.

Par la suite, accouchement à terme d'un enfant normal sans qu'aucun traitement anti-syphilitique n'ait été mis en œuvre.

Sérologie du mari négative.

Evolution des sérologies :

5- 5-1951 : B.W. : +. K. : +. M. : ++.

23-10-1951 : B.W. : 0. K. : +. M. : +.

4- 3-1952 : B.W. : +. K. : ++. M. : ++.

Sérum prélevé le même jour, contrôlé à Lyon :

B.W. : +. K. : ++++. M. : ++++.

23- 5-1952 : B.W. : 0. K. : 0. M. : +.

Sérum prélevé le même jour, contrôlé à Lyon

B.W. : ++. K. : +. M. : ++++.

V.D.R.L. : +. Kline : ++.

4-11-1952 : B.W. : 0. K. : ++++. M. : ++++.

V.D.R.L. : ++. Kline : ++.

T.I.T. : I.S. = 0 %.

I.S. = 0 %.

C. — AFFECTIONS HÉPATIQUES.

Un certain nombre d'affections hépatiques sont susceptibles de déterminer des réactions biologiques positives. Si l'on considère que les épreuves montrant le dysfonctionnement hépatique et les réactions sérologiques présentent fréquemment des variations parallèles à celles des réactions de la syphilis, ainsi que l'ont montré R. SOHIER et LE VIGUELLOUX, on peut penser que dans ces cas, la cause de la séro-positivité est rattachable aux perturbations humo-
rales.

Dans ces deux observations de malades présentant un ictère, bien que l'affection hépatique n'existe pas à l'état pur, le premier étant également porteur d'amibes et le second originaire d'Afrique du Nord où paludisme et ami-

biase sévissent à l'état endémique, les perturbations sérologiques semblent cependant pouvoir être attribuées à l'affection hépatique.

OBSERVATION N° 824

Monsieur Ma..., 34 ans (Service du Professeur SOHIER).

Sous-officier ayant effectué d'assez nombreux séjours aux colonies (Afrique du Nord et Indochine).

Rapatrié d'Indochine en mars 1952 pour ictère.

Comme antécédents, à signaler un R.A.A. découvert et traité au salicylate en Indochine.

Hospitalisé pour ictère d'étiologie indéterminée avec matières décolorées, urines foncées, hépto-splénomégalie, pas de température. En outre, des examens coprologiques montrent la présence de kystes d'entamœba dysenteriae.

Une série d'investigations de laboratoire effectuées dans le but de découvrir l'étiologie de cet ictère donne les résultats suivants :

24- 3-1952 : Kahn : 0. Kline : 0. Debains : 0. Kolmer : + + +.

Sérologie hépatique : 0. Sérologie palustre : 0.

2- 4-1952 : Kahn : 0. Kline : 0. Debains : 0. Kolmer : 0.

Sérologie hépatique : 0. Sérologie palustre : 0.

Formule et numération sanguines : leucytose légère (11.000) avec mononucléose à 54 % et éosinophilie : 5 %.

24- 4-1952 : Kahn : 0. Kline : 0. Debains : 0. Kolmer : 0.

Sérologie hépatique : Hanger + + +. Gros-Me Lagan : 0. Sérologie palustre : 0.

30- 4-1952 : Kahn : 0. Kline : 0. Debains : + +.

Kolmer : + + +.

T.I.T. : I.S. = 10 %.

8- 5-1952 : Kahn : 0. Kline : 0. Debains : 0. Kolmer : + + +.

T.I.T. : I.S. = 0 %.

Sérologie hépatique : Hanger +.

Sérologie palustre : Henry ±.

Ponction biopsie hépatique : amisocaryose et hyperplasie kupfférienne ; pas de stéatose ni de sclérose.

28- 8-1952 : Kahn : 0. Kline : 0. Debains : + +.

Kolmer : + + +.

Sérologies hépatique et palustre : 0.

Formule sanguine normale. Temps de saignement et de coagulation normaux. Résistance globulaire normale.

Dosage de la bilirubinémie :

Directe 46 mg.
Indirecte 10 mg.

11- 9-1952 : Kahn : +. Kline : +. Debains : + + +.

Kolmer : + + +.

Sérologies hépatique et palustre : 0.

Etude de la bile recueillie par tubage duodénal : culot de centrifugation normal, culture stérile.

18- 9-1952 : Kahn : +. Kline : 0. Debains : + + +.

Kolmer : + + +.

Sérologie hépatique : Hanger +.

Sérologie palustre : 0.

25- 9-1952 : Disparition de l'ictère. Urines claires. Selles normales.

Kahn : +. Kline : 0. Debains : + +. Kolmer : + + + +.

T.I.T. : I.S. = 0 %.

Sérologie hépatique : Hanger + + +.

Sérologie palustre : 0.

2-10-1952 : Kahn : ±. Kline : 0. Debains : 0. Kolmer : + +.

T.I.T. : I.S. = 0 %. L.C.R. normal.

Séro-diagnostic léprospirose (ictero-hémorragiæ, grippotyphosa) : 0.

Sérologie hépatique : Hanger + + +.

Sérologie palustre : 0.

30-10-1953 : Kahn : +. Kline : 0. Debains : + +.

Kolmer : + + +.

T.I.T. : I.S. = 0 %.

Sérologie hépatique : Hanger +.

Sérologie palustre : 0.

OBSERVATION N° 1.395

Monsieur Bel..., 22 ans (Docteur DUVERNE, Saint-Etienne).

Malade d'origine Nord-Africaine chez lequel l'examen clinique montre un subictère avec hépatosplénomégalie et les examens de laboratoire des réactions sérologiques positives.

15-10-1952 : B.W. : + +. K. : + + +. M. : + + +.

Un traitement à la pénicilline (15 millions d'unités) ne modifie en rien ni la symptomatologie, ni la sérologie.

15-11-1952 : B.W. : + +. K. : + + +. M. : + +.

18-11-1952 : T.I.T. : I.S. = 0 %.

T.I.T. : I.S. = 0 %.

Dans ce dernier cas, notamment, le T.I.T. en éliminant une affection syphilitique toujours possible, s'est révélé d'une grande utilité.

D. — LES AFFECTIONS HÉMATOLOGIQUES.

Certaines affections hématologiques, notamment les anémies hémolytiques, paraissent capables de provoquer des positivités fortes et durables des réactions sérologiques classiques. Nous avons eu l'occasion d'en observer 4 cas dont nous en rapportons deux ici :

OBSERVATION N° 2.224

Madame Gou..., 67 ans (Docteur VACHON).

Malade hospitalisée pour anémie fébrile avec splénomégalie.

Les examens pratiqués (Professeur CROIZAT) conduisent à penser qu'il s'agit d'une anémie hémolytique par auto-anticorps avec une érythroblastose médullaire à 50 %.

Au cours des investigations de laboratoire, on trouve des réactions sérologiques positives sans aucune notion antérieure de contamination ou de manifestations syphilitiques.

Un traitement par transfusions sanguines et cortisone provoque la disparition des signes cliniques et la négativation de la sérologie.

6- 2-1953 : B.W. : + + +. K. : 0. M. : + + +.

10- 3-1953 : B.W. : + +. K. : 0. M. : + + + +.

18- 4-1953 : B.W. : + + +. K. : 0. M. : + + + +.

23- 4-1953 : B.W. : + +. K. : 0. M. : + + + +.

27- 4-1953 : T.I.T. : I.S. = 0 %.

Kline : + +.

6- 6-1953 : B.W. : + + +. K. : + + +. M. : + + +.

4- 7-1953 : B.W. : 0. K. : 0. M. : 0. Kline : ±.

T.I.T. : I.S. = 9 %.

8- 7-1953 : B.W. : 0. K. : 0. M. : 0.

OBSERVATION N° 2.432

Madame Ma..., 35 ans (Docteur THIVOLET).

Jeune femme née jumelle d'une sœur morte à la naissance.

A 15 ans, ictère d'allure ictère infectieux bénin qui a laissé une insuffisance hépatique.

A eu 3 enfants, tous en bonne santé.

Depuis un an, la malade se plaint de gros signes fonctionnels (dyspnée, asthénie, vertiges) qui l'ont amenée à consulter.

A l'examen :

Grosse splénomégalie.

Erythroblastose médullaire, Van den Bergh indirect élevé, donc signe d'hémolyse.

Sérologie fortement positive.

15- 6-1953 : B.W. : + + + +. K. : + + + +. M. : + + + +.

La discussion est ouverte entre hérédo-syphilis, syphilis acquise ou fausse réaction.

22- 6-1953 : Kline : + + 1/8.

T.I.T. : I.S. = 0 %.

I.S. = 4 %.

E. — LE LUPUS ÉRYTHÉMATEUX.

De même, au cours des lupo-érythémato-viscérites aiguës, nous avons pu voir des réactions assez fortement positives, bien que généralement oscillantes.

Peut-on penser que ceci est en rapport avec la constatation de J. GAY-PRIETO et C. ELOSEGUI qui ont noté, au moyen d'études électrophorétiques du sérum de ces malades, une augmentation des γ globulines ?

Chez le malade suivant, dont l'histoire nous semble intéressante, le diagnostic, au début de l'affection pouvait prêter à équivoque. Le T.I.T. a pu faire éliminer la syphilis.

OBSERVATION N° 871

Monsieur Ca..., 25 ans (Docteur THIVOLET).

Histoire clinique : Malade hospitalisé en avril 1952 pour orchépididymite avec température puis état infectieux persistant avec lésions variées de capillarite (langue, oreille) suivies de nécrose. Diarrhée sanglante, splénomégalie, quelques ganglions.

Un mois après, il conserve adénopathies et splénomégalie et une petite ulcération de la langue est apparue sur une zone nécrosée.

En juin 1952, le Professeur CROIZAT porte le diagnostic de lupo-érythémato-viscéríte aiguë.

Evolution sérologique :

Avril 1952 : B.W. : +++. K. : +++. M. : +++.

Puis B.W. : 0. K. : 0. M. : 0.

B.W. : 0. K. : 0. M. : 0.

3- 5-1952 : B.W. : $\pm$. K. : +. M. : +++.

4- 5-1952 : B.W. : +. K. : +. M. : +++.

8- 5-1952 : T.I.T. : I.S. = 0 %.

24- 6-1952 : B.W. : +. K. : +++. M. : +++.

T.I.T. : I.S. = 0 %.

3- 7-1952 : Kahn : ++. Kline : + 1/2,5. Debains : 0. Kolmer : 0.

F. — LES AFFECTIONS PLUS RAREMENT EN CAUSE.

Nous signalerons encore les affections pulmonaires et notamment les pneumopathies virales, dont les pièges sérologiques sont bien connus maintenant.

De moins grande fréquence, notons les résultats positifs obtenus chez des sujets atteints de R.A.A., de Q Fever, ou de diverses affections ne présentant aucun rapport entre elles.

V. — Etude des fausses réactions sans cause connue.

Si dans les divers cas précédents, une affection variable permet au départ de soupçonner une éventuelle fausse réaction, il convient de constater que 81 de nos sujets à sérologie positive, soit 58,11 % ne présentaient aucune maladie qui aurait pu permettre d'expliquer une fausse réaction.

52 présentaient une ou plusieurs réactions de floculation seule positives, 40 une ou plusieurs réactions d'hémolyse seule et 19 à la fois des réactions d'hémolyse et de floculation, positives à des degrés divers.

Si nous nous reportons aux tableaux précédents, nous voyons que dans les réactions de floculation seulement positives, il n'y a aucune affection évidente pouvant déterminer une fausse réaction dans 64,7 % des cas, pour les réactions d'hémolyse seule positives, dans 43,8 % des cas, tandis que ce chiffre tombe à 34,8 % dans les réactions faussement positives intéressant à la fois l'hémolyse et la floculation.

De plus, dans un certain nombre de cas, des réactions sérologiques positives ont été découvertes chez des sujets présentant des antécédents ou des signes cliniques suspects de syphilis. Parmi ceux-ci, 3 avaient une séro-positivité élevée.

On conçoit l'intérêt du T.I.T. dans de tels cas, et les deux observations ci-dessous paraissent pouvoir illustrer chacun d'eux.

OBSERVATION N° 2.200

Madame Cap..., 47 ans (Docteur JUVIN, Grenoble).

Découverte de réactions positives lors d'un examen sérologique pour naturalisation.

Examen clinique entièrement négatif.

Pas d'antécédents notables sinon une ovariectomie en 1927. Deux enfants en bonne santé (ni fausse-couche, ni enfant mort).

23- 3-1953 : Meinicke : 0. Kahn : ++. Kolmer : +.

Hecht : ++.

13- 4-1953 : Meinicke : 0. Kahn : ++. Kolmer : ++.

Hecht : +++.

24- 4-1953 : Kline : +. T.I.T. : I.S. = 0 %.

20- 5-1953 : T.I.T. : I.S. = 0 %.

OBSERVATION N° 1.285

Monsieur Sah..., 43 ans (Docteur CUILLERET, Service du Professeur GATÉ).

Sujet Nord-Africain chez lequel un examen sérologique systématique a donné des résultats discordants. Aucun signe clinique apparent de syphilis.

Aurait cependant présenté un chancre (?) il y a 2 ans.
Pas de traitement, sinon une injection de muthanol.

3-10-1952 : B.W. : $\pm$. K. : +++ . M. : +++.

10-10-1952 : B.W. : +. K. : +++ . M. : +++.

24-10-1952 : B.W. : 0. K. : +++ . M. : +++.

V.D.R.L. : ++. Kline : +++.

28-10-1952 : T.I.T. : Sérum hémolysé non interprétable.

7-11-1952 : B.W. : $\pm$. K. : +++ . M. : +++.

V.D.R.L. : ++. Kline : +++.

T.I.T. : I.S. = 0 %.

Dans ce groupe, nous pouvons faire entrer les réactions positives chez le sujet normal, dont R. DEMANCHE estime la proportion à 1 0/00 et que JULLIARD note plus fréquemment chez les noirs. Elle peut être expliquée par l'hypothèse de MOORE qui pense que « la réagine existe en très petite quantité dans le sérum sanguin de tout individu normal, mais en quantité trop faible pour être significative.

Cependant, chez un nombre très restreint de sujets, il se peut que la quantité existante soit assez grande pour déterminer des épreuves positives transitoires ou même permanentes en l'absence de toute syphilis ou d'autre influence extérieure ».

Il semblerait logique de supposer que dans l'observation n° 2.826, p. 40, nous nous trouvions en présence d'une fausse réaction due à une cause constitutionnelle chez le sujet de couleur.

Enfin comme nous l'avions fait précédemment pour la sensibilité, nous avons essayé de classer par ordre de spécificité les réactions d'hémolyse et celles de floculation.

Pour les réactions d'hémolyse, nous trouvons :

- le Debains positif à tort dans 33 % des cas ;
- le B.W. Calmette-Massol dans 46 % ;
- le Kolmer dans 47 %,

et pour les réactions de floculations :

- le Kline dans 41 % des cas ;
- le Kahn dans 61 % ;
- le Meinicke dans 67 %.

Nous voyons que pour la spécificité, nous obtenons un ordre sensiblement inverse de celui obtenu pour la sensibilité. Nous devons également noter que la réaction de Kline qui possède une bonne sensibilité se trouve pour la spécificité intercalée au milieu des réactions d'hémolyse, beaucoup plus spécifiques que celles de floculation.

CHAPITRE IV

CONSIDERATIONS SUR LA VALEUR DU T.I.T. ET COMPARAISON AVEC LES REACTIONS A ANTIGENES SPECIFIQUES

Tout au long de cette étude, nous avons considéré le T.I.T. comme un critère de spécificité des affections syphilitiques. On pourrait se demander si nous sommes réellement autorisés à le faire et si la division des réactions trouvées positives avec les antigènes cardiolipidiques en syphilis latentes et réactions faussement positives ne repose pas sur une base de valeur incertaine.

Un certain nombre de points doivent être analysés pour cela et nous aurons à tenir compte des arguments qui obligent à inciter à la prudence et de ceux qui au contraire permettent d'accepter avec confiance les résultats fournis.

Une des objections principales que l'on puisse faire au T.I.T. est sa difficulté de réalisation et le grand nombre de facteurs pouvant intervenir pour fausser les résultats ; des critiques violentes lui ont été adressées à ce sujet. Il est indéniable que la réalisation du T.I.T. est délicate, mais en étudiant objectivement les faits, on constate que lorsque les conditions indispensables et élémentaires de sécurité ont été prises, les causes d'erreurs se réduisent à peu de choses si l'on a su interpréter correctement les indications fournies par les différents tubes témoins accompagnant chaque réaction.

Il est bien évident que la présence de substances tréponémicides dans le sérum testé est une gêne, que des tra-

ces d'oxygène dans le mélange gazeux destiné à assurer l'anaérobiose ou une température trop élevée de l'étuve provoquent l'immobilisation non spécifique d'un certain nombre de tréponèmes, que l'altération de certains constituants du milieu de survie ne permet pas la conservation de la vitalité du tréponème pendant le temps nécessaire ; mais ce sont là des inconvénients techniques, obligeant à renouveler la réaction, mais non des causes d'erreurs. La sensibilisation *in vivo* des tréponèmes qui elle, pourrait être une source de réactions faussement positives est facilement décelable par les témoins.

Les résultats douteux, présentant un taux d'immobilisation spécifique compris entre 20 et 50 %, qui ont fait l'objet de si vives attaques sont certes, d'interprétation délicate ; mais si l'on prend soin de considérer tout résultat douteux comme suspect et de recommencer la réaction, les risques de donner une réponse erronée diminuent beaucoup ; et il est logique de penser qu'un sérum donnant à plusieurs reprises un tel résultat possède un taux d'anticorps immobilisant faible mais certain. Nous nous rallions d'ailleurs volontiers à l'opinion de A. FRIBOURG-BLANC qui considère comme douteux tout sérum donnant une immobilisation entre 20 et 80 %.

Le T.I.T. n'en possède pas moins certaines limites et donne des résultats positifs au cours des tréponématoses voisines de la syphilis, notamment le pian, le bejel, le mal de Pinto. Toutefois, étant donné la rareté de ces affections sous nos climats, il ne semble pas qu'il puisse y avoir là une cause d'erreurs fréquente. Le comportement des sérums de sujets atteints d'autres spirochétoses (fièvres récurrentes, spirilloles, ulcère phagedénique) vis-à-vis du T.I.T. est encore assez mal connu, mais il ne semble pas que l'on ait constaté de fausses positivités au cours de ces affections.

Actuellement, bien que le test d'immobilisation des tréponèmes ne soit pratiqué de façon courante que depuis 2 ou 3 ans, un nombre considérable de sérums a été étudié.

En France seulement, il est vraisemblable que leur nombre dépasse 10.000 et il est certainement encore supérieur aux Etats-Unis. Malgré cela, aucune erreur grossière n'a encore été signalée, les fautes de technique ou de manipulation étant bien entendu mises à part ; mais quelle épreuve sérologique peut se vanter d'être à l'abri d'une erreur de numérotation d'un tube ou d'un résultat faussé par l'observation des indications fournies par un témoin.

En fait, deux publications seulement au milieu d'une abondante littérature apportent des critiques à la méthode (1) ; et encore, leurs arguments que nous avons en partie étudiés précédemment sont-ils loin d'être convaincants.

Il est indiscutable que le T.I.T., première réaction spécifique mettant en évidence des immuns anticorps jouit de ce fait d'une position privilégiée, satisfait mieux l'esprit, après l'ère de la sérologie empirique. Ces résultats, comparés à ceux des nouvelles réactions, non encore entrées dans la pratique et même assez peu connues que nous allons étudier maintenant, contribuent encore à lui accorder une valeur plus grande.

(1) Il s'agit des publications de :

— S. OLANSKY, A. HARRIS et collaborateurs (Bibliographie, p. 100').

— A. TOURAINE (Bibliographie, p. 100).

LES NOUVELLES REACTIONS A ANTIGENES SPECIFIQUES

I. — Les réactions aux antigènes tréponémiques de culture.

Le souci constant des sérologistes de conférer un caractère plus spécifique aux réactions du séro-diagnostic de la syphilis les a amené rapidement à entreprendre l'étude des antigènes tréponémiques.

C'est ainsi que dès 1929, GAETHGENS proposait le « palligen », extrait phénolé du tréponème de Reiter. EAGLE, qui expérimenta cet antigène, constata qu'il possédait une structure plus complète que l'haptène de Wassermann, ne laissant persister dans le sérum, après une épreuve d'adsorption, ni anticorps anti-tréponémique, ni réagine, alors que dans les mêmes conditions l'antigène lipoïdique extractif ne montrait d'activité que vis-à-vis de la réagine. On pouvait en conclure de prime abord que deux fractions antigéniques au moins existent dans le tréponème : une fraction lipoïdique ubiquitaire, active sur les réagines et une plus spécifique de nature uniquement tréponémique. En fait, les travaux italiens des dernières années, notamment ceux de l'école de D'ALESSANDRO à Palerme et de PUCINELLI à Milan, ont montré que, dans les sérums de sujets syphilitiques existent trois anticorps, correspondant à trois antigènes contenus soit dans le T.P. pathogène, soit dans le T.P. cultivable de Reiter et qui sont :

- un antigène de nature protidique thermolabile (T.L.),
- un antigène polysaccharidique thermostable (T.S.),

un antigène lipoiidique (L.) sérologiquement identique aux lipides des antigènes empiriques et à la cardiolipine.

De plus, PUCCINELLI estime que deux anticorps antilipoïdiques différents interviennent pour les réactions d'hémolyse et de floculation.

Ces auteurs ont également étudié sur un très grand nombre de sérums les rapports existant entre le développement clinique d'une syphilis et la présence des différents anticorps. Ils ont pu constater qu'au cours de la syphilis primaire, l'anticorps T.L. apparaît le premier (en moyenne cinquième jour après le chancre) suivi de l'anticorps T.S., l'anticorps L. mis en évidence par les réactions sérologiques aux antigènes cardiolipidiques n'apparaissant que plus tard. Dans la syphilis secondaire, les trois anticorps sont présents. A la période tertiaire, les anticorps L. et T.S. peuvent manquer mais l'anticorps T.L. existe de façon constante, tandis que dans les syphilis nerveuses, les anticorps T.L. et T.S. sont généralement décelables mais ce dernier disparaissant très vite sous l'influence du traitement.

Au cours des syphilis latentes traitées, il est assez courant d'observer la présence du seul anticorps T.L., les anticorps antilipoïdiques manquant fréquemment. Ce fait, joint à l'étude portant sur plusieurs années de nombreux syphilitiques traités a permis de conclure que la présence d'anticorps T.L. chez de tels malades indiquerait une persistance de l'infection tréponémique.

Grâce à l'obligeance des Docteurs D'ANTONA et BARBIERI qui ont bien voulu nous faire parvenir leurs antigènes, nous avons pu comparer les résultats des réactions aux antigènes tréponémiques (effectués par H. BROTTES au laboratoire de sérologie de l'Hôpital Militaire Des Genettes, sous la direction du Docteur BENAZET) avec ceux du T.I.T. Ces réactions sont assez peu connues en France du point de vue pratique et il n'existe pas encore de statistiques mettant en parallèle les résultats des deux méthodes : il paraît donc intéressant de pouvoir le faire bien que sur un nombre de cas restreint.

Les premiers essais ont porté sur la « tréponine » du Professeur D'ANTONA, suspension du T.P. de Reiter ; mais cet antigène qui, entre ses mains, semble pourtant donner de bons résultats, nous a montré un certain nombre de réactions non spécifiques. Peut-être cela est-il dû à des explications insuffisantes ou à des « tours de main » non indiqués dans la notice technique.

Plus intéressantes sont les conclusions que l'on peut tirer de l'utilisation du « pallignost » du Docteur BARBIERI, faisant intervenir d'une part la fraction protidique et d'autre part la fraction polysaccharidique du tréponème de Reiter. L'antigène polysaccharidique semble d'ailleurs présenter un intérêt médiocre et tend à être abandonné par les auteurs italiens eux-mêmes.

Deux techniques ont été utilisées avec l'antigène protéique et ont donné des résultats sensiblement analogues : celle préconisée par le Docteur BARBIERI et la technique de Kolmer.

Un point qui semble très important concerne l'état des sérums étudiés : un certain nombre de réactions ont été pratiquées sur des sérums frais, recueillis depuis 2 à 3 jours et conservés à $+5^{\circ}$, d'autres sur des sérums prélevés depuis plus longtemps et stockés au congélateur à -20° . Cette dernière catégorie donna lieu à un assez grand pourcentage de réactions positives non spécifiques.

En ce qui concerne les réponses obtenues avec le sérum frais, par contre, on note une bonne concordance avec celles du T.I.T. ainsi qu'en témoignent les résultats suivants :

— Sujets n'ayant aucune histoire d'infection tréponémique actuelle ou ancienne, présentant une sérologie aux antigènes cardiolipidiques négative et un T.I.T. négatif (100 cas) :

98 négatifs 2 positifs

- - Réactions sérologiques trouvées positives chez des sujets ne présentant aucun signe clinique ni aucun antécédent de syphilis :

a) T.I.T. positif (syphilis latente : 15 cas) :

14 positifs

1 négatif

(la réaction négative a été trouvée chez un malade atteint d'une syphilis vraisemblablement décapitée à l'occasion d'un traitement par antibiotique pour salmonellose — sérologie classique oscillante - T.I.T. positif mais titre très bas ; obs. n° 1.381, p. 33) ;

b) T.I.T. négatif (fausses réactions chez des malades atteints notamment de paludisme et de pneumopathies virales) : 27 cas :

25 négatifs

1 douteux

1 positif

— Malades atteints de syphilis certaine, en cours de traitement :

a) sérologie positive-T.I.T. positif (22 cas) :

21 positifs

1 négatif

b) sérologie négativée-T.I.T. positif (9 cas) ;

5 positifs

4 négatifs

c) sérologie négativée-T.I.T. négative (3 cas) :

1 positif

2 négatifs

Bien que la statistique porte sur un nombre assez faible de cas, on peut néanmoins constater que les résultats fournis coïncident dans la majorité des cas, tant pour les syphilis latentes que pour les réactions positives à tort, avec ceux du T.I.T. Pour ce qui est des syphilis traitées, les réactions avec les antigènes tréponémiques semblent se négativer après la sérologie classique, mais avant le T.I.T., ce qui est en conformité avec les résultats des travaux des auteurs italiens.

Nous avons essayé de préparer des antigènes à partir de

T.P. souche Nichols pathogène, mais les difficultés apparues pour réaliser des séparations chimiques sur de très petites quantités se sont révélées importantes, et les antigènes obtenus n'ont pas encore donné lieu à des résultats satisfaisants, probablement par suite d'une richesse insuffisante en substance sérologiquement active.

II. — Le test d'adhérence-disparition.

Un an après la mise au point du test d'immobilisation, en 1950, R.-A. NELSON entreprit l'étude de la phagocytose des tréponèmes *in vitro*.

Ajoutant à une suspension aussi pure que possible de tréponèmes vivants ou morts, non sensibilisés *in vivo*, du sérum syphilitique, du complément et du sang humain total hépariné ou défibriné, il constata après séjour de 30 minutes à l'étuve à 37° C. et centrifugation, une disparition des tréponèmes dans le liquide surnageant. Cette disparition n'avait pas lieu lorsqu'il utilisait du sérum de sujet non syphilitique ou une solution d'albumine.

Par la suite, il vit par des expériences d'adsorption que le phénomène est lié à un anticorps distinct sûrement des réagines et peut-être des immobilisines. Il est également arrivé à déterminer le mécanisme de la réaction qui s'effectue en quatre temps et dans laquelle tous les éléments mis en présence sont indispensables :

- sensibilisation des tréponèmes par l'anticorps (1) ;
- fixation du complément sur les T.P. sensibilisés ;
- adhérence du complexe (TP-AC)-C' sur les hématies ;
- phagocytose par les leucocytes.

Le fait marquant de ces recherches est l'intervention des hématies dans un phénomène spécifique, les tréponèmes sensibilisés adhérant aux hématies en présence de

(1) Lire désormais pour anticorps : Ac, et pour couplement : C.'

complément et la phagocytose ne se manifestant qu'après cette adhérence.

Des études préliminaires pratiquées en Amérique et portant actuellement sur 385 sérums montrent une concordance entre le diagnostic clinique, le T.I.T. et le test d'adhérence disparition dans tous les cas sauf 5 (1,2 %).

En France, G.-L. DAGUET, dans le service de P. DUREL à l'hôpital Saint-Lazare, a déjà pratiqué une centaine de réactions (95 sérums et 9 L.C.R.) et a constaté une discordance du T.I.T. et du T.A.D. (1) (Test d'Adhérence-Disparition) dans 10 cas dont 6 syphilis récentes (2 T.A.D. positifs avant virage du T.I.T. et 4 T.A.D. positifs au cours de syphilis récentes traitées).

Peut-on en conclure que dans la syphilis primaire l'anticorps responsable du phénomène d'adhérence-disparition apparaît plus précocement que l'immobilisine et même parfois la réagine ?

Quoi qu'il en soit, là encore, les réactions à antigènes spécifiques donnent des résultats très proches l'une de l'autre.

Ce phénomène d'« immune-adhérence » paraît d'ailleurs déborder sur le cadre de la bactériologie. Depuis janvier 1953, R.-A. NELSON l'a déjà constaté pour d'autres micro-organismes, notamment *diplococcus pneumoniae*, *mycobacterium tuberculosis*, *micrococcus aureus*, *shigella paradysenteriae*, *salmonella typhi*, et poursuit d'autres études sur ce sujet.

III. — Les réactions d'agglutination.

En 1912, TOURAINE avait déjà étudié l'agglutination stellaire des tréponèmes recueillis dans les sérosités de chancre sous l'action de sérums de sujets syphilitiques, mais cette constatation resta sans applications pratiques par

(1) Lire désormais pour T.A.D. : Test d'adhérence-disparition.

suite notamment des difficultés rencontrées à se procurer du matériel antigénique.

Plus tard, divers auteurs essayèrent d'utiliser des spirochètes de culture, mais ils furent rapidement découragés par le nombre élevé d'agglutinations se produisant tant dans les sérums normaux que syphilitiques, de façon plus importante peut-être dans ces derniers, mais pas assez pour avoir une signification diagnostique.

Depuis le développement du T.I.T., divers laboratoires possèdent une source abondante de tréponèmes, grâce à la souche Nichols pathogène déterminant chez le lapin une orchite aiguë précoce, et un certain nombre de travaux sont en cours sur le sujet, utilisant des techniques différentes.

R.-M. CAIN, au « Naval Medical Research Institute » à Bethesda, utilise, sur les conseils de R.-A. NELSON, des tréponèmes extraits de testicules prélevés chez des lapins irradiés aux rayons X selon la technique décrite par cet auteur et pratique ses réactions en milieu de survie de Nelson.

Mac LEOD emploie une suspension de tréponèmes lavés en eau physiologique et adjoint à sa réaction du sérum de bouvillon.

P. HARDY et D.-H. HOLLANDER à l'« International Treponematoses Laboratory Center » à Baltimore, évitent la sensibilisation *in vivo* des tréponèmes par traitement des lapins à la cortisone et éliminent les agglutinines non spécifiques des sérums humains par adsorption sur des hématies de lapin.

Les premiers résultats publiés sont encourageants et montrent en général une bonne concordance avec ceux fournis par le T.I.T.

Nous avons tenté au laboratoire d'hygiène, d'utiliser des tréponèmes lavés en eau physiologique et remis en suspension dans une solution d'albumine Fr V. L'expérimentation est encore trop embryonnaire pour pouvoir être jugée, mais mérite cependant d'être continuée.

La réaction d'agglutination n'est certainement pas encore prête à entrer dans le domaine courant, et la diversité des techniques proposées ne fait que mieux ressortir les tâtonnements dont sa mise au point est l'objet ; il est cependant intéressant de constater que les réponses fournies jusqu'ici plaident en sa faveur.

*
**

Nous avons ainsi fait le tour des nouvelles réactions de la syphilis utilisant des antigènes treponémiques, donc spécifiques, et mettant en évidence, tout au moins pour les deux dernières, des anticorps spécifiques exerçant une action directe et visible sur une souche de tréponèmes pathogènes. Nous avons vu aussi que ces réactions modernes fournissent des résultats généralement superposables à ceux du T.I.T., qui utilise également un antigène spécifique et démontre la présence dans le sérum d'un anticorps biologiquement actif sur le spirochète de la syphilis.

Tout cela concorde singulièrement pour renforcer sa position et constitue un argument de plus pour accueillir avec confiance les résultats qu'il peut fournir.

Il est peut-être un peu prématuré de lui conférer une valeur absolue, il n'est évidemment pas impossible de penser que d'ici quelques années on parle de « fausses réactions du T.I.T. » ; une expérience de trois ans et un nombre considérable de tests effectués sur des sérums de toutes natures permettent toutefois de supposer que les objections qui pourront lui être opposées ne seront pas de nature à le faire tomber dans l'oubli.

Le Test d'Immobilisation des Tréponèmes n'a malheureusement pas résolu tous les problèmes de la syphiligraphie ; s'il permet d'éclaircir la plupart des cas pour lesquels les réactions aux antigènes cardiolipidiques se montrent défaillantes, il ne contribue d'autres fois, rarement il est vrai, qu'à repousser les incertitudes ou en créer de nouvelles. Son but n'est certes pas de remplacer la séro-

logie dont le qualificatif actuel de classique consacre les services rendus depuis bientôt un demi-siècle, mais de lui venir en aide toutes les fois que cela est nécessaire. Une réaction pour laquelle on néglige les difficultés afin d'accroître spécificité et sensibilité ne devrait avoir à étudier que les situations embarrassantes dont seule elle peut donner la solution, et l'on pourrait envisager pour l'avenir une échelle de réactions mettant en jeu successivement : une réaction simple et sensible de dépistage, des méthodes éprouvées aux antigènes cardiolipidiques ou éventuellement tréponémiques purifiés et enfin une réaction spécifique du genre T.I.T. ayant à trancher les cas restant encore litigieux.

CONCLUSIONS

Les difficultés rencontrées lorsqu'on ne dispose que des méthodes utilisant les antigènes cardiolipidiques dont la positivité apparaît lors d'un examen fortuit ou systématique de sérums de sujets n'ayant aucun antécédent net ni aucun signe clinique de syphilis, sont importantes et les méthodes destinées à distinguer ce qui relève ou non de l'infection tréponémique sont souvent en défaut, ainsi qu'il ressort de l'étude critique à laquelle nous avons procédé.

Si l'on admet que le test d'Immobilisation du Tréponème (NELSON-MAYER) est une réaction immunologique spécifique, il est utile d'étudier avec cette technique le comportement de tels sérums.

— La première partie de cette étude concerne les sérums de sujets dont les réactions avec les antigènes lipidiques et les anamnestiques peuvent faire retenir avec quelque vraisemblance le diagnostic de syphilis latente. Si l'on distingue trois groupes : le premier dont les réactions sont fortement et plusieurs fois positives et comprenant des sujets présentant des antécédents plus ou moins suspects, le second avec réactions faiblement positives ou dissociées ou oscillantes, sans cause apparente de perturbations humérales non spécifiques, enfin le troisième dont les réactions donnent une positivité très faible explicable pour certaines par des modifications sériques ne relevant pas

de la syphilis, on trouve respectivement des tests d'immobilisation positifs dans 249 cas sur 279 (89,3 %) pour le premier, dans 15 cas sur 76 (20 %) pour le second, enfin dans 16 cas sur 64 (25 %) pour le dernier.

Dans ce même groupe, l'étude de l'influence du traitement sur les réactions cardiolipidiques et sur le test de Nelson permet d'intéressantes constatations. De plus, nous avons tenté l'étude du taux des anticorps immobilisants au cours des syphilis latentes traitées et non traitées ; mais à l'état actuel de la technique, les réactions dites quantitatives donnent des résultats inconstants qu'il conviendra d'améliorer.

- - La deuxième partie du travail concerne des malades atteints d'affections ou présentant des états physiologiques spéciaux pouvant déterminer une fausse positivité des réactions aux antigènes cardio-lipidiques. Le test d'immobilisatoïn permet de définir les causes des fausses positivités qui, par ordre de fréquence pour les 2.500 sérums étudiés sont : les maladies dites tropicales, la grossesse, les affections pulmonaires, le lupus érythémateux aigu puis d'autres affections plus rarement en cause (hépatites-affections hématologiques).

Un cas particulier difficile est celui des sujets dont le sérum donne de fortes et constantes positivités avec les antigènes cardiolipidiques sans raison apparentes alors que le test de Nelson est négatif.

- - Dans un troisième chapitre de cette étude, il est procédé à un essai de critique des réactions de fixation du complément et de floculation. Jugées d'après les résultats du test d'immobilisation et classées par ordre de valeur décroissante, on peut ranger comme suit les réactions de floculations :

Kline avec antigène à la cardiolipine ; Kahn standard ; Meinicke ; et celles de fixation du complément : Debains ; B.W. Calmette-Massol ; Kolmer.

— Les premiers résultats des réactions utilisant les antigènes du tréponème de Reiter jugés par le test de Nelson-Mayer sont, pour 150 sérums étudiés, très encourageants.

— La valeur du test d'immobilisation de Nelson-Mayer se trouve nettement renforcée par l'ensemble de nos constatations.

Vu :

LE DOYEN :

H. HERMANN.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE :

R. SOHIER

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 4 Décembre 1953.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,

A. ALLIX.

BIBLIOGRAPHIE

Les moyens mis en œuvre par la sérologie classique pour éliminer les fausses réactions.

1941

- KAHN R.-L., MAC DERMOTT E.-B., MARCUS S. — Effect of temperature on Kahn reactions. *Am. J. of Syph., Gon. and Ven. Dis.*, 25 (2), 151.
- PANGBORN M. — *Proc. Exp. Bull. Med.*, 48, 484.

1945

- NEURATH H., VOLKIN E., ERICKSON J.-O., CRAIG H.-W. et collab. — The serological diagnosis of syphilis. *Science*, 101, 68-69.

1946

- KAHN R.-L. — Optimal Zone Reaction in the diagnosis and treatment of syphilis. *Arch. of Derm. and Syph.*, 53, 633-642.

1947

- ERICKSON J.-O., VOLKIN E., CRAIG H.-W., NEWRATH Hans. — Biological tests for syphilis, preparation and properties of serologically active serum englobulin fractions obtained by isoelectric precipitation. *Am. J. of Syph., Gon. and Ven. Dis.*, 31, 374-396.
- HECHT H. — Verification antigen for the identification of pseudosyphilitic reactions of serum. *Am. J. of Clin. Path.*, 17, 949-954.

- NEURATH H., VOLKIN E., CRAIG H.-W., ERICKSON J.-O. — Biological false positive reactions in serologic tests for syphilis, a preliminary survey, analysis with the englobulin inhibition method for the serologic differentiation between true and biologic false positive reactions. *Am. J. of Syph., Gon. and Ven. Dis.*, 31, 436.
- STOUT G.-W. — Reactivity of test using cardiolipin antigens in limited number of non syphilitic cases. *Am. J. of Syph., Gon. and Ven. Dis.*, 31, 314.
- VOLKIN E., NEURATH H., ERICKSON J.-O., CRAIG H.-W. — Biologic false positive reactions in serologic tests for syphilis: preparations and properties of serums proteins fractions which inhibit biologic false positive reactions. *Am. J. of Syph., Gon. and Ven. Dis.*, 31, 347-468.

1948

- KOLMER J.-A., LYNCH E.-R. — Cardiolipin and Kolmer antigen in the complement fixation test for syphilis. *Texas state. Jl of Med.*, 44, 312.
- NEURATH H. — Preliminary evaluation of a cooperative study on the englobulin inhibition test for the serological differentiation between true and biologic false positive reactions for syphilis. Recent advances in the study of venereal diseases (symposium). Washington, 8-9 avril 1948, 79-85.

1949

- ARNOLD R.-C., MAHONEY J.-F. — The rôle of cardiolipin antigens in the serology of syphilis. *J. of Ven. Dis. Inf.*, 30, 227.
- VOLKIN E. — The isolation of a serum lipid which inhibits serologic reactions. *J. Immunol.*, 61, 143-151.

1950

- REIN Ch.-R. — Les épreuves de contrôle dans le séro-diagnostic de la syphilis. Communication au colloque international sur la syphilis, Paris, 25 sept.-7 octobre 1950 (imp. Tancrède), 234.
- DELAUNEY R.-A. — Les antigènes de vérification de Hecht pour les réactions pseudo-syphilitiques. *Rev. Franç. Sérol. et Chimioth.*, 17-23.

1951

- MERKLEN F.-P., BERTHAUX P. — Localisation des réagines dans les fractions englobuliniques des sérums syphilitiques. *Bull. Soc. Franç. Derm. et Syph.*, 58, 294-296.
- JOULIA P., PAUTRIZEL R. — Avantages des antigènes à la cardioline dans les tests sérologiques de la syphilis. *Bull. Soc. Franç. Derm. Syph.*, 48, 243-245.
- PANGBORN M.-C. et collaborateurs. — Cardiolin antigens. *Monographies de l'O.M.S.*, n° 6, Genève, 1951.

1952

- MERKLEN F.-P., BERTHAUX P. — Quelques résultats comparés des tests de Nelson et des tests de Neurath. *Bull. Soc. Derm. Syph.*, 59, 70.
- MERKLEN F.-P., BERTHAUX P. — Premiers résultats obtenus avec l'englobuline — inhibition — test de Neurath. *Bull. Soc. Franç. Derm. Syph.*, 59, 16-18.
- HECHT H. — Verification test for Pseudosyphilitic reactions. *The Ohio State Medical Journal*, 48 (3), 213-218.

Le T.I.T. — Historique. — Technique.

1911

- JEANSELME E., TOURAINE A. — Action des sérums humains sur *Tréponema Pallidum*. *Journ. Méd. Franç.*, 15 octobre 1911.

1936

- TANI T., OGIUTI K. — Das wesen der syphilis immunität. Die spirochätoside Fähigkeit der syphilisserums. *Jap. J. Exp. Med.*, 14, 457-64.

1938

- KOLMER J.-A. — Serologic réactions and immunity in relation to infection and traitement of syphilis. *Am. J. of Syph., Gon. and Ven. Dis.*, 22, 426.

1939

- TURNER T.-B. — Protective antibodies in the serum of syphilitic rabbits. *J. Exp. Med.*, 69, 867-890.

1942

KOLMER J.-A. — Serologic diagnostic. *A. Derm. Syph.*, 455.

1948

EAGLE H., FLEISHMANN R. — Apparition d'anticorps après injection de T.P. morts. *J. Exp. Méd.*, 37, 369.

NELSON R.-A., STEINMAN H.-G. — Factors affecting the survival of treponema pallidum in vitro. *Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.)*, 48, 173-181.

NELSON R.-A. Jr. — Factors affecting the survival of Treponema Pallidum in vitro. *Am. J. Hyg.*, 48, 120-132.

STEINMAN M.-G., EAGLE H. — Reports on the beneficial action of serum ultrafiltrate on the survival time of pathogenic treponema pallidum. *Ven. Dis. Assoc.*, 1948-1949, 10-11^e session.

TURNER T.-B. — Protective antibodies in the serums of syphilitic patients. *Am. J. Hyg.*, 48, 173.

1949

NELSON R.-A. Jr, MAYER N.-M. — Immobilization of « treponema Pallidum » in vitro by antibody produced in syphilitic infection. *J. Exp. Med.*, 89 (4), 369-393.

THOMPSON F.-A., MAGNUSON H.-J. — Treponemal immobilization test on normal and syphilitic serums. *J. Ven. Dis. Inf.*, 30, 309-320.

1950

ARCHAMBAULT J. — Immobilization of Trep. Pall. in vitro by a specific antibody produced in syphilis and compl. *Can. Med. Assoc. J.*, 63, 483-485.

MOHR C.-P., MOORE J.-E., NELSON R.-A., HILL J.-H. — Latest advances in the study of venereal diseases. *Symposium Washington*, 27-28 avril 1950.

NELSON R.-A., ZEUTHLIN H.-E.-C., DIESENDRUCK J.-A. — Studies on treponemal immobilizing antibodies in syphilis. Incidence in serum and cerebrospinal fluids in human beings and absence in « biological false positive » reactors. *Am. J. of Syph., Gon. and Ven. Dis.*, 34 (2), 101-121.

- PAUTRIZEL R. — Acquisitions nouvelles dans le domaine de la sérologie de la syphilis. Rapport Journées Nationales de Dermatologie et de Prophylaxie Antivénérienne. Bordeaux-Biarritz, 25-26 mai 1950, pp. 99-109 (imp. Bière, Bordeaux).
- TURNER T.-B., NELSON (R.-A.). — Studies on treponemal immobilizing antibodies in syphilis. III. Correlation of immobilizing titer and immunity. *Trans. Ass. Amer. Phys.*, 63, 112-117.
- THOMPSON F.-A. Jr, GREENBERG B.-G., MAGNUSON H.-J. — The relationship between immobilizing and spirocheticidal antibodies against *Treponema Pallidum*. *J. Bact.*, 60, 473-480.

1951

- BRICENO ROSSI A.-L. — Trabajo experimental sobre reacciones inmunologicas de la treponemosis. Inmovilizacion de los treponemas. *Rav. Sanid.* (Caracas), 16, 476-482.
- HAMP E.-G. — Conservation de la validité et de la pathogénicité de la souche Nichols du T.P. du lapin par conservation à sec. *Pub. Health Reports*, 66, 501-506.
- HAMP E.-G. — Preservation of cultured strains of T.P. by lyophile process. *J. Am. Derm. Assoc.*, 34, 317-320.
- KAHN A.-S., NELSON R.-A., TURNER J.-B. — Immunological relationships among species and strains of virulent treponemes as determined with the treponemal immobilization test. *Am. J. Hyg.*, 53, 296-316.
- NELSON R.-A., DIESENDRUCK J.-A. — Studies on treponemal immobilizing antibodies in syphilis. I. Evaluation of techniques of measurements, factors affecting immobilization, and specificity of occurrence. *The J. of Immunology*, 66 (6), 667-85.
- RICE F.-A.-H., NELSON R.-A. — The isolation from beef serum of a survival factor for *treponema pallidum*. *J. Biol. Chem.*, 191, 35-41.
- SAUSSE A. — Technique du test d'immobilisation des tréponèmes. *Ann. Biol. Clin.*, 10-11-12, 490-503.
- TAUBER H., Mc LEOD C., GARRON W., MAGNUSON H.-J. — Spirocheticidal activity of plasma and serum fractions. *Proc. Soc. Exp. Biol* (N.Y.), 78, 110-114.
- THOMPSON F.-A., MAGNUSON H.-J. — Studies on increasing the sensibility of the treponemal immobilization test for syphilis. *Am. J. of Syph., Gon. and. Ven. Dis.*, 35 (1), 21-34.

1952

- BESSEMANS A., DOUSSY P., DOUSSY DE RUDDER D. — L'immunité syphilitique naturelle et les immobilisines contre le *Treponema Pallidum*. *Bull. Acad. Méd. Belg.*, 16, 599-623.
- BESSEMANS A., DOUSSY P., DOUSSY DE RUDDER L. — Immobilisines antitréponémiques dans l'immunité antisypilitique naturelle. *Bull. Soc. Fr. Derm. Syph.*, 59, 252-253.
- BOREL L.-J. — Nouvelle technique pour la production de l'orchite aiguë précoce syphilitique chez le lapin. *C.R. Soc. Biol. (Paris)*, 146, 32-33.
- CHORPENING F.-W., SANDERS R.-W., KENT J.-F. — Treponemal immobilization test using organisms from frozen testis. *Am. J. of Syph., Gon. and Ven. Dis.*, 34, 401-406.
- DAGUET G.-L. — Nouveautés américaines concernant le test d'immobilisation des tréponèmes. 3^e colloque de la fil. Mars. de la *Soc. Française Derm. et Syph.*, octobre 1952. — Le T.P.I., Test de Nelson-Mayer, Masson, 53, 73-86.
- DUREL P. — Technique employée à l'Hôpital Saint-Lazare pour le test d'immobilisation. 3^e colloque de la fil. Mars. de *Soc. Fr. Derm. et Syph.*, octobre 1952. — Le T.P.I., Test de Nelson-Mayer, Masson, 53, 300-305.
- GASTINEL, COLLART P., BOREL L.-J. — Test de Nelson et tréponèmes tués. *Am. Inst. Past.*, 83, 254-256.
- GASTINEL P., COLLART P. — Problèmes de l'immunité dans la syphilis expérimentale. Ses rapports avec le test d'immobilisation des tréponèmes. 3^e colloque de la filiale Marseillaise de la *Soc. Fr. Derm. et Syph.*, octobre 1952. — Le T.P.I., Test de Nelson-Mayer, Masson, 53, 25-63.
- GERNEZ-RIEUX, HURIEZ C., BAELDEN. — Première série de 36 Tests de Nelson. *Bull. Soc. Franç. Derm. Syph.*, 59, 68.
- LAVERGNE G.-H. — Le test de Nelson et le diagnostic de la syphilis. *Gaz. Méd. France*, 59, 227-228.
- RANQUE J. — Etude de la lyse dès T.P. souche Nichols en fonction de doses croissantes de complément. *C.R. Soc Biol (Paris)*, 146, 1.126-1.127.
- RANQUE J., MOIGNOUX J.-B., DEPIEDS R. — Etude comparée des survies de T.P. souche Nichols en divers milieux sériques. *C.R. Soc. Biol. (Paris)*, 146, 1.124-1.126.

- REYN A., NIELSEN H.-A. — Technique du T.P.I. se rapportant spécialement à la survie des tréponèmes. 3^e colloque de la fil. Mars. de la Soc. Française Derm. et Syph., octobre 1952. — Le T.P.I., Test de Nelson-Mayer, Masson, 53, 111-119.
- REYN A. — Introduction of a new serodiagnostic test for syphilis : T P I Nelson. *Ugeskrift for læger*, Copenhague, 114 (42), 1.510-1.511.
- SAUSSE A., BOREL L.-J. — Notes techniques sur le test d'immobilisation des tréponèmes. 3^e colloque de la fil. de la Soc. Française de Derm. et Syph., octobre 1952. — Le T.P.I., Test de Nelson-Mayer, Masson, 53, 65-71.
- THIVOLET J., ROLLAND M. — Sur la substitution de l'albumine humaine à l'albumine bovine dans le milieu de survie de Nelson et Mayer pour *T. Pallidum*. *Ann. Inst. Pasteur*, 83, 415-417.
- VAISMAN A., HAMELIN A. — Séparation des réagines et des immobilisines tréponémiques des sérums par l'ultracentrifugation. *C.R. Acad. Sc. (Paris)*, 234, 156-158.
- VAISMAN A., HAMELIN A., LEVADITI C. — Le T.P. dévitalisé par le rayonnement U.V. est-il un antigène immobilisant ? *Ann. I. Past.*, 83, 263-265.
- VAISMAN A., HAMELIN A., LEVADITI C. — Le T.P. dévitalisé par la chaleur est-il un antigène immobilisant ? *C.R. Soc. Biol. (Paris)*, 146, 512.

1953

- DURÉL P., SAUSSE A., BOREL L.-J. — Technical contributions to the T.I.T. *Am. J. of Syph., Gon. and Ven. Dis.*, 37 (2), 128-133.
- PORTNOY J., HARRIS A., OLANSKY S. — Studies on the T.P.I. Test. The effect of increased sodium thioglycollate and complement. *Am. J. of Syph., Gon. and Ven. Dis.*, 37 (2), 101-105.
- PORTNOY J., OLANSKY S. — Studies on the T.P.I. Test. Evaluation of quantitative control sérums. *Am. J. of Syph., Gon. and Ven. Dis.*, 37 (2), 106-111.
- SAURINO V.-R. — A modification of the Nelson Treponemal médium for use in the T.P.I. Test. *Am. J. of Syph., Gon. and Ven. Dis.*, 37 (2), 112-117.

- THIVOLET J., ROLLAND M. avec collab., Mlle CHARDONNET. — Etude des facteurs intervenant dans la réaction du Test d'immobilisation de Nelson-Mayer. Pouvoir anti-complémentaire éventuel du milieu de survie. *Ann. Biol. Clinique*, 11 (5-6), 332-337.
- THIVOLET J., ROLLAND M. et collab., Mme DAUDET, Mlle GAILLARD. — Influence de l'agitation mécanique sur la fixation de l'anticorps immobilisant. *Ann. Inst. Pasteur* (à paraître).

Résultats cliniques du T.I.T.

1950

- DELAGE B. — Découverte de l'anticorps spécifique des sérums syphilitiques. La réaction de Nelson-Mayer. *Maroc Médical*, 29, 1.026-1.029.

1951

- BARNETT C.-W. — The treponemal immobilization test in the diagnosis of syphilis. *Stanford Med. Bull.*, 9, 205-206.
- DESBORDES J., DELAUNEY R.-A. — La réaction d'immobilisation du tréponème de Nelson. *Presse Médicale*, 58, 1.127-1.128. — *Proph. antiven.*, 23, 52-59.
- DUREL P., SAUSSE A., COLLART P. et collab. — Sérodiagnostic de la syphilis par l'immobilisation du *Treponema Pallidum* (méthode de Nelson). *C.R. Acad. Sciences Paris*, 232, 1.038-40.
- DUREL P., SAUSSE A., COLLART P., ROIRON V., BOREL L.-J. — Le test d'immobilisation des tréponèmes. *Comm. Soc. Dermato. et Syph.*, 11 janvier 1951.
- GASTINEL P., COLLART P., SAUSSE A. — A propos du test d'immobilisation de Nelson. *Bull. Soc. Franç. Derm. et Syph.*, 58, 551-552.
- LAVERGNE G.-H. — Le test de Nelson d'immobilisation des tréponèmes. Son intérêt pratique. *Paris Méd.*, 4, 79-81.
- LEVADITI C. — Les immobilismes anti-tréponémiques (méthode de Nelson-Mayer). *Presse Médicale*, 59, 1.361-1.363.

- LEVADITI C., VAISMAN A., HAMELIN A. — Séro-diagnostic de la syphilis par immobilisation du *Treponema Pallidum* (méthode de Nelson). *C.R. Acad. Sciences Paris*, 232 (3), 272-3.
- LEVADITI C., VAISMAN A., HAMELIN A. — Immunologie. Séro-diagnostic de la syphilis par immobilisation du *Treponema Pallidum*. *Proph. Antiven.*, 23, 77-78.
- LEVADITI C. — Le test d'immobilisation du tréponème. *Proph. Antiven.*, 23, 464-475.
- SAUSSE A., ROIRON V., BOREL L.-J. et collab. — Le Test de Nelson. I. Son intérêt pour le diagnostic de la syphilis chez les sujets non traités. *Bull. Soc. Fr. Derm. Syph.*, 58, 521-526.
- VAISMAN A., HAMELIN A. — Le séro-diagnostic immunologique de la syphilis par l'immobilisation du *Treponema Pallidum* (méthode de Nelson). *Bull. Acad. Nat. Méd. Paris*, 135, 132-138. — *Proph. Antiven.*, 23, 79-84.
- VAISMAN A., HAMELIN A. — Le test d'immobilisation de « *Treponema Pallidum* » (réaction de Nelson). *Presse Médicale*, 59, 1418-1420. *Proph. Antiven.*, 23, 476-484.
- VAISMAN A., HAMELIN A. — Le test d'immobilisation du *Treponema Pallidum*. *Presse Médicale*, 68, 1418.

1952

- BOREL L.-J., SAUSSE A., DUREL P. — Le test d'immobilisation des tréponèmes. *Concours Médical*, n° 10, p. 858-860.
- CORDERO A.-A. — La prueba de inmovilizacion treponemica. *Pren. Med. Argent.*, 39, 610-612.
- CHARPY J., RANQUE J. — De la réaction de Wassermann au test de Nelson-Mayer. 3^e colloque de la fil. Mars. de la *Soc. Française Derm. et Syph.*, octobre 1952. — Le T.P.I., Test de Nelson-Mayer, Masson, 53, 7-24.
- DELACRETAZ J., JAEGER H. — Nos premiers résultats avec le T.I.T. Comm. 3^e colloque de la fil. Mars. *Soc. Franç. Derm. et Syph.*, octobre 1952. — Le T.P.I., Test de Nelson-Mayer, Masson, 53, 293-295.
- DEMANCHE R. — Précis de technique du séro-diagnostic de la syphilis. Doin, éd., Paris, 1952.
- DÖPFMER R. — Test Von Nelson. *Hautarzt* (Munich), 3, 97-100.
- DUREL P., BOREL L.-J., LOUIS J. — Résultats du Test d'immobilisation dans le liquide céphalo-rachidien. 3^e colloque de la fil. Mars. *Soc. Franç. Derm. et Syph.*, octobre 1952. — Le T.P.I., Test de Nelson-Mayer, Masson, 53, 149-158.

- DUREL P., SAUSSE A., BOREL J. — Treponemal immobilization test. Resultats of 1000 observations. (London British Medical Association). *British J. of Ven. Dis.*, 28, 68.
- FRIBOURG BLANC A. — Ce que le médecin peut attendre du T.P.I. dans les incertitudes sérologiques. 3^e colloque de la fil. Mars. *Soc. Franç. Derm. Syph.*, octobre 1952. — Le T.P.I., Test de Nelson-Mayer, Masson, 53, 159-170.
- GATÉ J., SOHIER R., THIVOLET J. — Premiers résultats obtenus par le test d'immobilisation de Nelson-Mayer. *Bull. Soc. Franç. Derm. Syph.*, 59, 54-55.
- HURIEZ C., BAELDEN J. — Nos premiers résultats avec le T.I.T. 3^e colloque de la fil. Mars. *Soc. Franç. Derm. Syph.*, octobre 1952. — Le T.P.I., Test de Nelson-Mayer. Masson, 53, pp. 269-276.
- JOULIA P., PAUTRIZEL R., LÉGLISE F., TEXIER L. — Comparaison entre le test de Nelson et la sérologie classique. 3^e colloque de la fil. Mars. *Soc. Franç. Derm. Syph.*, octobre 1952. — Le T.P.I. Test de Nelson; Masson, 1953, pp. 121-130.
- LAVERGNE G.-H. — Le test de Nelson et le diagnostic de la syphilis. *Gazette Médicale France*, 59, 227-228.
- LEREBoullet J. — Une réaction spécifique de la syphilis : le Test d'Immobilisation des Tréponèmes de Nelson ; son intérêt clinique. *Rev. Praticien*, 2, 821-823.
- LEVADITI C., VAISMAN A., HAMELIN A. — Test de Nelson et Mayer. Nouvelles recherches cliniques et expérimentales. *Presse Médicale*, 60, 1.231-1.233.
- LEVADITI C., VAISMAN A., HAMELIN A. — Test de Nelson-Mayer. *Proph. Sanit. Morale*, 24, 311-321.
- MAGNUSON H.-J. — Application du Test d'Immobilisation des Tréponèmes. 3^e-colloque de la fil. Mars. *Soc. Franç. Derm. Syph.*, octobre 1952. — Le T.P.I., Test de Nelson (Masson, 1953), 101-107.
- MARCEON L. — Premières réflexions d'un clinicien devant le Test de Nelson. *Proph. Sanit. Morale*, 24, 73-77.
- MARGAROT J., CARRÈRE L., IZARN P., ROUX J. — Le T.I.T. dans les syphilis anciennes. Confrontation avec la sérologie classique et avec la clinique. 3^e colloque fil. Mars. *Soc. Fr. Derm. Derm. Syph.*, oct. 52. — Le T.P.I., Test de Nelson (Masson, 1953), 309-319.
- MARGAROT J., CARRÈRE L., RIMBAUD P., ROUX J., IZARN P. — Le Test d'Immobilisation Tréponémique de la syphilis. Résultat de 100 observations. *Soc. des Sciences Méd. et Biol. de Montpellier*, 12 décembre 1952.

- MILLER J.-L., SLATKIN M.-H., LUPTON E.-S., BRODEY M. — Studies on the value of T.P.I. Test in the diagnosis of syphilis. *Am. J. of Syph., Gon. and Ven. Dis.*, 36, 559-565.
- MILLER J.-L., SLATKIN M.-H., FEINER R.-R. — Treponemal immobilization test. Reliability of results for the diagnosis of syphilis. *J. Am. Med. Assoc.*, 149, 987-991.
- MOLINE R. — Contribution à l'étude du Test de Nelson. *Bull. Soc. Franç. Derm. Syph.*, 59, 69.
- NELSON R.-A. — Le test d'immobilisation des tréponèmes dans la syphilis. Recherches biologiques et cliniques. 3^e coll. fil. Mars. *Soc. Fr. Derm. Syph.*, oct: 52. — Le T.P.I., Test de Nelson (Masson, 1953), 87-100.
- NELSON R.-A. — Changing concepts in the sero-diagnosis of syphilis. Specific treponemal antibody versus Wassermann reagin. *Brit. J. Ven. Dis.*, 28, 160-168.
- NIELSEN H.-A., REYN A. — En ny serodiagnostisk prøve for syfilis : T.P.I. (Nelson), *Ugeskr. Laeg.*, 1952, 114, 1.477-1.485.
- RABUT R. — Résultats comparatifs des réactions sérologiques classiques et du T.I.T. à diverse étapes de la syphilis. Comm. 3^e coll. fil. Mars. *Soc. Fr. Derm. Syph.* — Le T.P.I., Test de Nelson (Masson, 1953), 300-305.
- RABUT R. — Réflexions sur le Test de Nelson. *Bull. Soc. Franç. Derm. Syph.*, 59, 57-59.
- RABUT R. — Le test d'immobilisation du tréponème. *Hôpital (Paris)*, 40, 153.
- RANQUE J., TRAMIER G., DEPIEDS R., MOIGNOUX J.-B. — Résultats de 215 épreuves d'immobilisation spécifique du tréponème (Test de Nelson). *Bull. Soc. Franç. Derm. Syph.*, 59, 406-408.
- REYN A., NIELSEN H.-A. — Preliminary results in the T.P.I. test. *Acta Derm. Ven. suppl.*, 29, 303-315.
- SAUSSE A., BOREL L.-J., DUREL P. — Notes sur le Test de Nelson. *La Médecine*, pp. 15-20.
- SAUSSE A., BOREL L.-J., LOUIS J., PIERRE O. — Le test d'immobilisation des tréponèmes (T.I.T.). III. Confrontations avec la sérologie classique. Examens du L.C.R. *Bull. soc Franç. Derm. Syph.*, 59, 59-67.
- SAUSSE A., BOREL L.-J., DUREL P. — Notes sur le Test de Nelson. *Médecine*, 52, 33 (3), 16-20.
- THIVOLET J. — La réaction d'immobilisation du Tréponème. *Rev. Lyon. Méd.*, 13-19.

VAISMAN A., HAMELIN A. — Le test de Nelson. Bilan des résultats obtenus pendant l'année 1951 à l'institut Fournier. *Proph. Sanit. Morale*, 24, 68-72. — *Sem. Méd.*, 20, 415-17.

1953

DUREL P., DAQUET G., BOREL L.-J., FRIBOURG-BLANC A. — Réflexions sur la valeur de la sérologie dans le diagnostic et le traitement de la syphilis. *Rev. du Praticien*, III (28), 2.017-26.

NELSON R.-A. — The treponemal immob. Test in the United States Navy. *Am. J. Syph.* (St-Louis), 37, n° 1, 1-8.

OLANSKY S., HARRIS A., CHAMBLEE, HILL J. — (A preliminary study of apparent biological false positive reactions in four serological tests for syphilis and the T.P.I. Test. *Am. J. of Syph., Gon. and Ven. Dis.*, 37 (1), 23-28.

Médecin-Commandant OLIVIER, Médecin-Cap. BENAZET F., Méd. Aux. THIVOLET J., Méd. Asp. ROLLAND M. — Le test d'immobilisation des tréponèmes de Nelson. Ses applications, son intérêt pratique dans l'armée. *Revue du Corps de Santé Militaire*, 9 (3), 317-341.

SOHIER R., THIVOLET J., ROLLAND M. — Etude critique de la réaction d'immobilisation des tréponèmes, dite de Nelson. *Presse Médicale*, 61 (27), 576.

TOURAINÉ A. — Etude critique de la réaction d'immobilisation des tréponèmes dite « Test de Nelson ». *Presse Médicale*, 61 (5), 77-80.

RANQUE J., TRAMIER G. — Etude statistique comparative des réponses fournies par le T.I.T. et des réponses sérologiques classiques. *Fil. Mars. de Soc. Franç. Derm. Syph.*, 25 avril 1953.

BENAZET F., VIGNE, THIVOLET J., ROLLAND M. — Intérêt du T.I.T. pour affirmer la syphilis sérologique chez un paludéen à sérologie classique oscillante. *Bull. Soc. Franç. Derm. Syph.*, 60, 192-194.

Test de Nelson et syphilis traitée.

1947

REIN. — The serologic tests in penicilin treated syphilis. *New-York State J. Med.*, 17, 2-450.

1950

- MERKLEN F.-P., MANSOUR M., MASSE R. — Essais de traitement pénicilline massif de sérologies irréductibles. *Bull. Soc. Franç. Derm. Syph.*, 57, 402-403.

1951

- SAUSSE A., BOREL L.-J., LOUIS J. — Le test d'immobilisation des treponema pallidum. II. Résultats chez les malades traités. *Bull. Soc. Fr. Derm. Syph.*, 58, 552-557.

1952

- Communication de DELACRETAZ et JAEGER (Lausanne). — Nos premiers résultats avec le T.I.T. — Le T.P.I., Test de Nelson, Masson, 1953, 293-95.
- Communication de MEINICKE (Munich). — 3^e colloque filiale Marseillaise *Soc. Franç. Derm. et Syph.*, Marseille, 1952. — Le T.P.I. Test, Masson, 296-297.
- GATÉ J., SOHIER R., THIVOLET J. avec collab., SAUCAZ-LARAME M., BENAZET F., ROLLAND M. — L'évolution du T.P.I. dans les syphilis traitées. 3^e colloque filiale Marseillaise *Soc. Franç. Derm. et Syph.*, octobre 1952. — Le T.P.I., Test de Nelson-Mayer (Masson, 1953), 225-241.
- LEVADITI C., VAISMAN A., HAMELIN A. — Bismutho-thérapie expérimentale de la syphilis et test de Nelson. *Bull. Acad. Méd.*, p. 367.

1953

- Lab. Séro. de la Fac. Méd. Bordeaux. Rapport O.M.S., novembre 1953, pp. 17-18.

Les fausses réactions biologiques.

1933

- LEWIN. — Recherches expérimentales sur la théorie des auto-anticorps dans la syphilis. *Arch. fur Dermat. und Syph.*, 239.

1935

- DELAS, BARONET. — Sur la valeur spécifique des réactions de flocculation appliquées au séro-diagnostic de la syphilis. *C.R. Soc. Biol.*, 1.191.

1941

- KOLMER J.-A., KAST C.-C., LYNCH E.-R. — Studies on the role of spirochaeta pallida in the Wassermann Reaction. I. Complement fixation in Syphilis, leprosy and Malaria with spirochaetae antigens. *Am. J. of Syph., Gon. and Ven. Dis.*, 25, 300.
- II. The relations of spirochaetal antibodies to the Wassermann reagin. *Am. J. of Syph., Gon. and Ven. Dis.*, 25, 412.
- III. Complement fixation and agglutination in syphilis with Ag of tissue spirochaeta pallida. *Am. J. of Syph., Gon. and Ven. Dis.*, 26, 142.

1943

- BARNES M.-E., BORTS I.-H., MILLER I.-C., SPANSWYCK M.-P. — Serologic reactions in non syphilitic individuals. *J. of Iowa St. Med. Soc.*, 23, 500.

1944

- REIN C.-R., ELSBERG E.-S. — Studies on the incidence and nature of false positive serologic reactions for syphilis. *Am. J. of Clin. Path.*, 14, 461.

1945

- BERMAN H. — Biologic false positive reactions to the tests for syphilis. *Am. J. of Sc.*, 209

1946

- COOPER G.-R., CRAIG H.-W., BEARD J.-W. — Electrophoretic analysis of syphilitic biologic false positive and normal human serums. *Am. J. of Syph., Gon. and Ven. Dis.*, 30, 555.

1948

- DEMANCHE R. — Les fausses réactions positives de la syphilis. *Paris Méd.*, 4, p. 61.
- TOURAINE A. — Les fausses réactions de la syphilis. *Rev. Franç. Sérol. et Chimioth.*, pp. 76-81.

1949

- DAOULAS P., BEAUCHESNE R. — Réactions sérologiques positives en dehors de la syphilis. *Bull. Soc. Franç. Derm.*, 1.
- MOORE J.-E. — Les épreuves sérologiques biologiques de la syphilis faussement positives, leur relation possible avec l'anticorps tréponémicide. *Bull. Soc. Derm. Syph.*, 16 juin 1949.
- STOKES J.-H., JAMES G.-W. — The problem of the biologic false and non specific serologic tests for syphilis. *Am. J. of Syph., Gon. and Ven. Dis.*, 33, 114.

1950

- MOHR C.-F., MOORE J.-E., EAGLE H. — Biologic false positive reactions in tests for syphilis. I. Occurrence in normal persons.
- II. Occurrence in diseases other than syphilis. *Am. J. of Syph., Gon. and Ven. Dis.*, 34, 408.
- MOHR C.-F., MOORE J.-E., NELSON R.-A., HILL J.-H. — Studies on the relationship of treponal antibody to probable biologic false positive tests for syphilis. *Am. J. of Syph., Gon. and Ven. Dis.*, 34 (5), 405-409.

1951

- SAUTET J. — Fréquence et causes des fausses réactions sérologiques positives à la syphilis en pays tropical. *Rev. Serv. Santé Publ. Guadeloupe*, 2, 55.

1952

- GATÉ J., SOHIER R., THIVOLET J., SAUCAZ-LARAME M., ROLLAND M. — L'épreuve d'immobilisation de Nelson-Mayer dans le dépistage des réactions classiques faussement positives de la syphilis. *Journal Médical de Lyon*, 33, 707-713.

- JOULIA P., PAUTRIZEL R., LÉGLISE F., TEXIER L. — Comparaison entre le test de Nelson et la sérologie classique. 3^e colloque de la filiale Marseillaise de la Soc. Franç. de Derm. et Syph., octobre 1952. — Le T.P.I., Test de Nelson-Mayer (Masson, 1953), 171-220.
- MERKLEN F.-P., BERTHAUX P. — Etudes sur la nature des réagines responsables des réactions de la syphilis. *Bull. Soc. Méd. Hôpitaux Paris*, 129-135.
- MOORE J.-E. — Biologically false positive tests for syphilis. *J. Am. Med. Assoc.*, 150, 1952, 467-473.
- MOORE J.-E., MOHR C.-F. — The incidence and etiologic background of chronic biologic false positive reactions in serologic tests for syphilis: preliminary report. *Annals of Internat. Medicine*, 37 (6), 1.156-1.161.
- RANQUE J., GALLAIS P., DEPIEDS R., MOIGNOUX J.-B. — Intérêt du Test de Nelson en milieu tropical. I. Colloque de Marseille : 3^e colloque de la fil. Mars. de la Soc. Franç. de Derm. et Syph., octobre 1952. — Le T.I.T., Test de Nelson-Mayer (Masson, 1953), 171-220.

1953

- DAGUET G.-L. — FRIBOURG-BLANC A. — Le test d'immobilisation des tréponèmes dans les sérologies positives à tort. *Bull. Soc. Franç. Derm. et Syph.*, 60, 29-32.
- GAY-PRIETO J., ELOSEGUI C. — Etude électrophorétique des sérums de malades atteints de lupus érythémateux. *Bull. Soc. Franç. Derm. et Cyph.*, 60, 18.

Faussees réactions du paludisme

1915

- MASSIAS C. — A propos des fausses réactions de la syphilis dans le paludisme. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 8, 158.

1917

- DEJONG S.-L., MARTIN A. — Paludisme et réaction de Bordet-Wassermann. *Presse Médicale*, 52 octobre 1917.

1931

- CHANRIOT. — Syphilis, paludisme et sérologie. *Rev. Pratique.*
Les maladies des pays chauds, 11 (6), 249.

1933

- SMITH C.-R. — The specificity of Kahn Test in malaria. *J. of Lab. and. Clin Med.*, 18 (4), 96.

1939

- KITCHET S-F., WEBER E.-L., KUPPER W.-H. — The influence of malaria infections on the Wassermann and Kahn reactions. *J.A.M.A.*, 112, 1443.
- TRY H.-T. — La réaction de Bordet-Wassermann dans le paludisme. *Rev. Méd. Fr. d'Extrême-Orient*, 8, 1.005.

1942

- BURNEY L.-E., MAYS J.-R.-S., ISKRANT A.-P. — Results of serologic tests for syphilis in non syphilitic persons inoculated with malaria. *Am. J. of Publ. Health*, janvier 1942, 32-39.

1943

- DEGROAT A. — The Kahn verification test in malaria. *J. of Lab. and Clin. Med.*, avril 1943, p. 882.
- DAWBERT T.-R. — On the importance of malaria as a cause of false positive serologic reaction. *Ann. Intern. Med.*, 4, 651.

1945

- BABIN F., DULANEY A. — La fixation du complément dans le paludisme et la syphilis. *Am. J. of Hyg.*, sept. 1945, 167.

1947

- CHINN M. — Nouvelle enquête sur les séro-réactions de B.W. et de Kahn dans la malaria. *Soc. Belg. de Méd. Trop.*, 1947, 1.
- SWYNGEDAUF J., LE BOURDELLES B., MASSE L. — Le diagramme électrophorétique du sérum paludéen. *C.R. Soc. Biol.*, 141, 290.

1948

PARAF J. — Réactions sérologiques faussement positives chez un paludéen anémique et ancien syphilitique. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 8 avril 1948.

1949

ISRAEL R., PARIÈNE P. — Fausses réactions syphilitiques dans le sérum des paludéens. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 5 (6), 121.

LE VIGUELLOUX. — Réaction sérologique de la syphilis positive chez le paludéen apparemment non syphilitique. *Thèse, Lyon*, 1949, n° 150.

Faussees réactions de la lèpre.

1908

STALINEANU, DANIELOPOLU. — Sur la présence d'anticorps spécifiques dans les sérums de malades atteints de lèpre. *C.R. Soc. Biol.*, 23 octobre 1908.

1909

EHLERS E.-W., BOURRET G. — Réaction de Wassermann dans la lèpre. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1909, n° 9.

1924

JEANSELME, BLUM P., TERRIS. — Les réactions sérologiques dans la lèpre. *C.R. 3^e conférence intern. de la lèpre, Strasbourg*, 1924.

1930

TRINCAO C. — Les réactions de Kahn et de Wassermann chez les lépreux. *C.R. Soc. Biol.*, 105 (2-7), 160.

1931

MOHAMED Ali, EL DAL HAMONY A. — The result of the serological examination of 257 lepers and 527 non lepers for syphilis by the Wassermann's and the Kahn flocculation tests. *J. Egypt. of Medic. Assoc.*, vol. 14, n° 6, 394.

1935

- DUBOIS A., DEGOTTE J. — Séroflocculation syphilitique chez les lépreux. *Ann. Soc. Belge de Méd. Trop.*, 15 (2), 201.

1936

- LAI D.G., CHEN W.-Y. — The Wassermann and the Kahn reactions in the leprosy. *Chinese Med. J.*, 50 (15), 702.

1939

- RADNA R. — Sur les réactions sérologiques syphilitiques chez les lépreux. *Ann. Soc. Belge de Méd. Trop.*, 3, 413.

1941

- EAGLE H., HOGAN R.-B., MOHR C.-P., BLACK S.-H. — On the reactivity of the serum and spinal fluid of leprosy patients with spirochetal suspensions. *Am. J. of Syphilis, Gon. and Ven. Dis.*, 25, 397-405.

1943

- PEIXOTO P.-G. — Leprosy and syphilis. *Intern. J. of Leprosy*, 11, 43.

1944

- BALAGANGADHARAN K.-V. — Significance of serum reactions in leprosy with particular reference to Kahn test. *Indian Medical Review*, 64 325.

1945

- CAMPOS N.-S., SOUZA P.-R. — Lepra e sífilis. *Rev. Brasil. Leprologia*, Sao Paulo, v, 13 (2), 77.

1949

- ROSS H., GEMAR F. — Etude comparée des antigènes à la cardiolipine et des antigènes courants lors de la réaction de fixation du complément de Kolmer et de la réaction de Kahn au cours de la lèpre. *Intern. J. Lèpre*, 17 (4), 383-388.
- SINGA B. — False positive serological reactions for syphilis in leprosy. *British J. of Ven. Dis.*, 25 (3), 159.

1952

- NELSON Jr P.-A. — Le test d'immobilisation des tréponèmes dans la syphilis. Recherches biologiques et cliniques. 3^e colloque de la filiale Marseillaise de la *Soc. Fr. de Derm. et Syph.*, octobre 1952. — Le T.P.I., Test de Nelson-Mayer, Masson, 53, 87-100.
- RANQUE J., GALLAIS P., DEPIEDS R., MOIGNOUX J.-B. — Intérêt du Test de Nelson en milieu tropical. 3^e colloque de la fil. Mars. de la *Soc. Fr. Derm. et Syph.*, 1952. — Le T.P.I., Test de Nelson-Mayer, Masson, 53, 171-220.
- THIVOLET J., FLOCH H., ROLLAND M., SOHIER R. — Etude des T.P.I. chez les lépreux. 3^e colloque de la fil. Mars. de la *Soc. Fr. Derm. et Syph.*, octobre 1952. — Le T.P.I., Test de Nelson-Mayer, Masson, 53, 221-223.

1953

- FLOCH H., SOHIER R., THIVOLET J., ROLLAND M. — Etude comparée des résultats de réactions sérologiques classiques de la syphilis et du Test d'Immobilisation des Tréponèmes chez les lépreux. VI^e congrès international de léprologie de Madrid, octobre 1953.

Les réactions aux antigènes tréponémiques.

1929

- WITEBSKY E. — Disponibilitat und spezifitat alkoholöslicher strukturen von organen und boärtingen Geschwulsten. *Ztschr. F. Immunitätsforsch u. Exper. Therap.*, 62, 35-75.

1933

- BALBI. — Recherches sur la nature chimique des antigènes dits « de la syphilis ». *Ztch. F. Immun.*, 74, 372.

1935

- D'ALESSANDRO G. et SOFIA F. — Ueber die adsorption von antikörpern aus seren syphilitischer und tuberkulöser. *Ztschr. F. Immunitätsforsch u. Exper. Therap.*, 84, 237.

1939

- TURNER T.-B. — Protective antibodies in the serum of syphilitic rabbits. *J. Exp. Med.*, 69, 867-890.

1940

- EAGLE H., HOGAN R. — On the presence in syphilitic serums of antibodies to spirochetes, their relations to so-called Wassermann reagin and their significance for the sero-diagnosis of syphilis. *J. Exp. Med.*, 71, 215-230.

1941

- D'ALESSANDRO G., DE BLASI R. — Su l'essenza della reazione di Bordet-Wassermann. *Boll. Soc. It. Biol. Sper.*, 16, 472-474.
- KOLMER J.-A., KAST C.-C., LYNCH E.-R. — Voir. bibl. Fausses Réactions.

1944

- D'ALESSANDRO G., PUCCINELLI V.-A. — Comportamento dell'anticorpo antispirochetico nei vari stadi della sifilide umana. *Giorn. di Medic.*, 1, 68.

1946

- D'ALESSANDRO G. — La natura della reazione di Wassermann e la nuova serologia della sifilide. *Boll. Ist. Sieroterap. Milanese*, 25, 138.
- PUCCINELLI V.-A., ODDO F. — Contributo allo studio delle reagine del siero del sifilitico. *Giorn. Ital. di Derm. e Sif.*, 4, 1.

1947

- ODDO F.-G. — Ulteriori ricerche sugli anticorpi antispirochetici nella sifilide umana. *Boll. Ist. Sieroterap. Milanese*, 26, 9.
- ODDO F.-G., DARDANONI L. — Sugli anticorpi antispirochetici nella sifilide umana. Coltivazione di spirochete del ceppo Reiter e allestimento di antigene tipo palligen. *Boll. Soc. It. Biol. Sper.*, 23, 660.
- ODDO F.-G., DARDANONI L. — Sugli antigeni spirochetici (TP coltivabile di Reiter) Ulteriori ricerche sulla loro resistenza al calore. *Boll. Soc. It. Biol. Sper.*, 23, 1.090.

1948

- D'ALESSANDRO G., ODDO F.-G., COMES R., DARDANONI L. — Sulla struttura antigene del T. Pallidum. Ricerche sulle stipite coltivabile di Reiter. *Riv. ist. Sieroter. Ital.*, 23, 119-132.
- RIGGIO T., ODDO F.-G. — Ulteriore ricerche sull'analisi qualitativa degli anticorpi nei sieri sifitici. *Rass. di Dermatologia et Sifilografia*, 4, 418.
- D'ALESSANDRO G., ODDO F.-G. — Antigeni spirochetici e sierologia della sifilide. *Riv. ist. Sieroter. It.*, 23, 119.
- GELPERIN A., MAYER M.-M. — Studies on the antigenic constitution of the Reiter spirochete. Recent advances in the study of venereal disease. *Ven. Dis. Education Inst (Symposium)*, 28, 1948.

1949

- D'ALESSANDRO G., ODDO F.-G., COMES R., DARDANONI L. — Sulla struttura antigene del T. Pall. Ricerche sullo stipite coltivabile di Reiter. *Riv. ist. Sieroter. Ital.*, 24, 134.

1950

- D'ALESSANDRO G., ODDO F.-G., DARDANONI L. — Les antigènes du tréponéme pallidum cultivés et les anticorps antispirochètiens dans la syphilis humaine. *J. of Ven. Dis. inf. Washington*, 31 (n° 12), 314-315.

1951

- GELPERIN A. — Immunichemical studies of the Reiter spirochete. *Am. J. of Syph., Gon. and Ven. Dis.*, 35, 1.
- KOLMER J.-A. — Complement fixation and agglutination with spirochaetal antigens in the serum diagnosis of syphilis and the relation of spirochaetal antibody to the Wassermann reagin. *Arch. Derm. Syph.*, 45, 455.

1952

- PUCCINELLI V.-A. — La pluralità degli anticorpi nel siero del sifilitico e la sua importanza nella pratica clinica. Atti del 38° congresso della Soc. Ital. di derm. e sif. (Catania). *Ed. Minerva Medica Torino*, 2, 1-123.
- PUCCINELLI V.-A. — d° *British J. of Ven. Dis.*, 28 (4), 194-88.

- PUGGINELLI V.-A. — Considérations sur la valeur clinique de la recherche de différents anticorps dans le sang du syphilitique. 3^e colloque filiale Marseillaise de la *Soc. Fr. Derm. Syph.*, octobre 1952. — Le T.P.I., Test de Nelson-Mayer (Masson, 1953), pp. 131-148.
- PUGGINELLI V.-A. — Pluralité des anticorps du sérum syphilitique. Importance en pratique clinique. *Sem. des Hop. de Paris. Arch. Méd. Biol.*, 29 (3), 118-122.

Le test d'adhérence-disparition.

1951

- NELSON R.-A. — Phagocytosis of virulent trep. pallidum in vitro. *Symposium Washington*, 1951, paper n° 38, 24-25 avril 1951.

1952

- NELSON R.-A. — Le test d'immobilisation des tréponèmes et le phénomène de l'adhérence disparition. *Presse Médicale*, 60, 1.719-1.721.
- NELSON R.-A. — *Treponema pallidum*. I. Test : T.P. fixation and fading phenomenon. *Hautarzt (Berlin)*, 3, 437-443.

1953

- DAGUET G. — Expériences préliminaires de la réaction d'adhérence disparition. Co-operative study on the T.P.I. Test (rapports trimestriels de l'O.M.S.), nov. 1953.
- TURNER T.-B. — New serological tests : the adherence, disappearance phenomenes. Third annual report of the international treponematoses laboratory center. Rapports trimestriels de l'O.M.S., nov. 53, pp. 19-21.

La réaction d'agglutination.

1912

- TOURAINE A. — Les anticorps syphilitiques. *Thèse*, Paris, 1912, 211 p. Steinheil, éditeur.

1951

- TOSTI A. — Il fenomeno della agglutinazione nel quadro immunitario della infezione luetica. *Ann. It. Derm. Syph.*, 6 (4), pp. 145-184.

1953

- CAIN R.-M. — The phenomenon of treponemal agglutination for the serodiagnosis of syphilis. A preliminary report. *Canad. J. of Publ. Health*, 44, n° 2, 61-66.
- Mac LEOD Ch.-P., MAGNUSON H.-J. — Agglutination of treponema pallidum in syphilitic serums. *Pub. Health rep.*, 68, 747-755.
- ROEMER G.-B., SCHLIPKÖTER H.-W. — L'agglutination des spirochètes, réaction simple pour le diagnostic de la syphilis dans le L.C.R. *Deutsche Medizinische Wochenschrift Stuttgart*, 78, 345-347.
- TURNER T.-B. — New serological tests : the treponemal agglutination test. Third annual report of the work of the international treponematosi laboratory center. *Rapports trimestriel O.M.S.*, nov. 53, pp. 15-19.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	13
<i>Chapitre premier.</i> — La recherche de la spécificité dans la sérologie de la syphilis	15
Les moyens mis en œuvre par la sérologie classique pour éliminer les réactions faussement positives..	15
Les nouvelles réactions mises en œuvre	21
Position du problème	24
<i>Chapitre II.</i> — Les syphilis latentes	29
Le problème diagnostique et l'intérêt du T.I.T.	39
L'intérêt du T.I.T. dans les syphilis latentes traitées	38
Réactions dites quantitatives sur des sérums de sujets atteints de syphilis latente	42
<i>Chapitre III.</i> — Les réactions biologiques faussement posi- tives	51
Généralités	51
Le déterminisme des fausses réactions	53
Le T.I.T. et les réactions biologiques faussement posi- tives	55
Etude des réactions faussement positives d'après leurs causes	56
Etude des fausses réactions sans cause connue	68
<i>Chapitre IV.</i> — Considérations sur la valeur du T.I.T. et comparaison avec les réactions à antigènes spécifiques	73
CONCLUSIONS	85
BIBLIOGRAPHIE	89

— Imprimerie BOSC Frères —
42, Quai Gailleton — LYON
